

Aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie
Direktor: Prof. Dr. A. Mahnken

des Fachbereichs Medizin der Philipps-Universität Marburg

in Zusammenarbeit mit dem Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH,
Standort Marburg

Staging des Rektumkarzinoms mit Hilfe diffusionsgewichteter MRT-Sequenzen – Erste Ergebnisse der StaRdusT-Studie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung
des Doktorgrades der gesamten Humanmedizin
dem Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

Annika Barbara Funk
aus Kirchheimbolanden
Marburg, Januar 2015

Angenommen vom Fachbereich Medizin der Philipps-Universität Marburg am:
19.01.2015

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. Helmut Schäfer

Referent: Prof. Dr. Dr. Johannes T. Heverhagen

1.Koreferent: PD Dr. Ralph Schneider

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	1
1 Grundlagen	3
1.1 Das Rektumkarzinom	3
1.1.1 Epidemiologie und Krankheitsbild	3
1.1.1.1 Epidemiologie Weltweit	3
1.1.1.2 Epidemiologie in Deutschland	4
1.1.1.3 Alter, Geschlecht und Prognose	5
1.1.1.4 Ätiologie: Adenom-Karzinom-Sequenz	5
1.1.1.5 Risikofaktoren und Prävention	7
1.1.1.6 Einteilung und klinisches Bild	9
1.1.2 TNM-Klassifikation	11
1.1.2.1 T-Stadium	11
1.1.2.2 N-Stadium	13
1.1.2.3 M-Stadium	14
1.1.2.4 UICC-Stadien	15
1.1.2.5 Histopathologische Differenzierung (Grading)	16
1.1.3 Diagnostik	16
1.1.4 Therapie und Nachsorge	26
1.2 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie	30
1.2.1 Grundlagen	30
1.2.1.1 Konventionelle MRT	30
1.2.1.2 Diffusionsgewichtete MRT	36

1.2.2	Entwicklungen beim Rektumkarzinom	42
1.2.2.1	Tumordetektion	42
1.2.2.2	Therapieansprechen und Rezidivdiagnostik	44
1.2.2.3	Lymphknotenstatus	48
1.2.2.4	Hepatische Fernmetastasierung	51
1.3	Fragestellung der Arbeit	54
2	Material & Methode	56
2.1	Patienten	56
2.3	Ablauf	57
2.4	MRT-Parameter	57
2.5	Auswertung	58
2.6	Statistische Analyse	64
3	Ergebnisse	66
4	Diskussion	92
	Zusammenfassung	118
	Abstract	120
	Abbildungsverzeichnis	122
	Tabellenverzeichnis	124
	Abkürzungsverzeichnis	126
	Literaturverzeichnis	128
	Anhang	149

Einleitung

Das Rektumkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten bei beiden Geschlechtern in Deutschland und der Welt (Jemal et al. 2011; "Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). Um für jeden erkrankten Patienten die bestmögliche Therapiestrategie festlegen zu können, ist die Charakterisierung des Tumorstadiums von essentieller Wichtigkeit (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Dabei nimmt die Beurteilung der regionalen Lymphknoten einen hohen Stellenwert ein (Beets-Tan 2013; Koh, Brown & Husband 2006). Allerdings gestaltet sich diese mit den bekannten bildgebenden Verfahren bisher noch schwierig (Lambregts, Beets, Maas, Kessels et al. 2011). Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI-MRT) hat in anderen Krebsentitäten zur genaueren Diagnostik von Lymphknotenmetastasen beigetragen (Herneth et al. 2010). Die Forschung zur Anwendung der DWI-MRT zum Staging beim Rektumkarzinom ist gerade im Hinblick auf den Lymphknotenstatus noch überschaubar und sehr heterogen. Die an der Universität Marburg gestartete Studie „StaRdusT - Staging des Rektumkarzinoms in der MRT mit Hilfe von diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen“ möchte diese Frage erstmals an einem großen Patientenkollektiv an mehreren hessischen Darmkrebszentren untersuchen.

Die vorliegende Arbeit bespricht dabei erste Ergebnisse von 17 Patienten des Darmkrebszentrums der Universitätsklinik Marburg, vor allem in Bezug auf die Charakterisierung des Lymphknotenstatus mittels DWI-MRT.

Im ersten Kapitel des Grundlagenteils dieser Arbeit werden Epidemiologie, Entstehung, Risikofaktoren, Klassifikation, Diagnostik und Therapie des Rektumkarzinoms vorgestellt. Dabei wird die Wichtigkeit eines korrekten Stagings der Patienten, vor allem im Hinblick auf den Lymphknotenstatus, für die weitere

Therapieplanung und Prognose herausgearbeitet. Außerdem widmet sich dieses Kapitel den Grundlagen der MRT-Technik, insbesondere der DWI-MRT, sowie der aktuellen Forschungslage zur Anwendung dieser bei der Diagnostik des Rektumkarzinoms. Anschließend werden die genaue Fragestellungen und die Ziele der Arbeit definiert.

In Kapitel zwei wird das Patientenkollektiv, die technischen Daten der Bildgebung und die Auswertung der Bilddaten vorgestellt. Zudem werden die Ergebnisse in Kapitel drei beschrieben und anschließend vor dem Hintergrund der Fragestellungen und der Literatur in Kapitel vier diskutiert. Die Arbeit endet in einer Schlussfolgerung.

1 Grundlagen

1.1 Das Rektumkarzinom

1.1.1 Epidemiologie und Krankheitsbild

1.1.1.1 Epidemiologie Weltweit

In den Industrieländern sind Krebserkrankungen die häufigste Todesursache (Jemal et al. 2011). Im Jahr 2008 waren weltweit circa 12,7 Millionen Menschen an Krebs erkrankt und 7,6 Millionen Menschen starben an einer Krebserkrankung (Jemal et al. 2011). Weltweit wird am häufigsten die Diagnose Brustkrebs gestellt (1.383.500 Fälle; Jemal et al. 2011). Darmkrebs (Kolorektales Karzinom; KRK) wird weltweit bei Männern am dritthäufigsten (663.600 Fälle) und bei Frauen am zweithäufigsten (570.100 Fälle) diagnostiziert. 608.700 Menschen starben 2008 weltweit an dieser Krebsentität (Jemal et al. 2011). Siegel et al. prognostizieren für das Jahr 2014 insgesamt 136.830 Neuerkrankungen an KRK allein für die USA (R. Siegel, Ma, Zou & Jemal 2014).

Auffällig ist die Diskrepanz in Inzidenz und Mortalität zwischen Industrie- und Entwicklungsländern (Center, Jemal, Smith & Ward 2009; Jemal et al. 2011). So beträgt die Inzidenz in einem Industrieland an einem KRK zu erkranken 37,6 pro 100.000 Einwohner pro Jahr und in Entwicklungsländern nur 12,1/100.000/Jahr (Jemal et al. 2011). Die höchsten Inzidenzen finden sich in Australien, Neuseeland, Europa und Nordamerika, die niedrigsten in Afrika sowie in Süd- und Zentralasien (Center, Jemal, Smith et al. 2009; Center, Jemal & Ward 2009; Jemal et al. 2011). Diese Unterschiede lassen sich vor allem durch verschiedene Ernährungsgewohnheiten, variierende Umweltfaktoren und genetische Prädisposition erklären (siehe 1.1.1.5.; Rasool, Kadla, Rasool & Ganai 2013; Rödel, Arnold & Liersch 2011).

1.1.1.2 Epidemiologie in Deutschland

Für Deutschland legte 2013 die „Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.“ und das Robert Koch-Institut die aktuellen epidemiologischen Zahlen zu Krebserkrankungen aus dem Jahr 2009/2010 vor ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). Im Jahr 2010 erkrankten 252.400 Männer und 224.900 Frauen an einem Karzinom. Für das Jahr 2014 prognostizieren die Autoren 264.700 neue Karzinomerkrankungen bei Männern und 236.200 bei Frauen ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013).

Im Jahr 2010 waren die Karzinome am häufigsten in folgenden Organen lokalisiert:

Männer			Frauen		
1. Prostata	65.830	26,1%	1. Brustdrüse	70.340	31,3%
2. Lunge	35.040	13,9%	2. Darm	28.630	12,7%
3. Darm	33.800	13,4%	3. Lunge	17.030	7,6%
4. Harnblase	11.350	4,5%	4. Gebärmutterkörper	11.550	5,1%
5. Malignes Melanom der Haut	9640	3,9%	5. Malignes Melanom der Haut	9.580	4,3%

Unter allen Karzinomneuerkrankungen (Inzidenz) stellt somit der Darm bei den Männern hinter der Prostata die dritthäufigste und bei den Frauen hinter der Brustdrüse sogar die zweithäufigste Tumorlokalisation dar. Derzeit betrifft in Deutschland circa jede siebte Karzinomneuerkrankung den Darm. Für das Jahr 2014 erwarten die Autoren 35.500 neu diagnostizierte KRK bei Männern und 28.400 bei Frauen ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013).

Bei den Karzinomsterbefällen (Mortalität) zeigt sich ein umgekehrtes Bild zur Inzidenz. Bei den Männern sind KRK die zweithäufigste und bei den Frauen die dritthäufigste Krebstodesursache, hinter der Lunge bzw. der Brustdrüse und der Lunge ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013).

Auf Grund des Risikoprofils der Einwohner (siehe 1.1.1.5) gehört Deutschland im weltweiten Vergleich somit zu den Ländern mit den höchsten Inzidenzraten (Center, Jemal, Smith et al. 2009; Center, Jemal & Ward 2009; Jemal et al. 2011).

1.1.1.3 Alter, Geschlecht und Prognose

Karzinome des Darmes sind eine Erkrankung des alten Menschen (Dörfer, Hohenberger, Schmiegel, Schulmann & Andre 2008; "Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013; R. Siegel et al. 2014; R. Siegel, Naishadham & Jemal 2013; Stevens & Burke 2003). So liegt das durchschnittliche Erkrankungsalter der Männer in Deutschland bei 71 und bei Frauen bei 75 Jahren. Vor dem 55. Lebensjahr erkranken nur circa 10% der Betroffenen, nach dem 70. Lebensjahr dafür mehr als die Hälfte aller Betroffenen ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). Mit zunehmendem Alter steigt das Risiko für eine Neuerkrankung an. So beträgt das Risiko in Deutschland für 35-Jährige Männer in den nächsten 10 Jahren an einem kolorektalen Karzinom zu erkranken 0,1% (1 von 920) und für 75-Jährige Männer 3,4% (1 von 29) ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). Das Lebenszeitrisko an Darmkrebs zu erkranken liegt für Männer in Deutschland demnach bei 7,0% (1 von 14) und für Frauen bei 5,7% (1 von 17; ebd.). Die Erkrankung hat eine mittlere Prognose. Nach fünf Jahren leben in Deutschland circa noch 50% der Erkrankten ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013).

1.1.1.4 Ätiologie: Adenom-Karzinom-Sequenz

Kolorektale Karzinome entstehen nicht in gesunder Schleimhaut, sondern entwickeln sich meist innerhalb von fünf bis 15 Jahren aus zunächst benignen Adenomen (Al-Sohaily, Biankin, Leong, Kohonen-Corish & Warusavitarne 2012; Brenner, Kloor & Pox 2014; Dörfer et al. 2008; Fearon & Vogelstein 1990; Rödel et al. 2011). Dabei weisen vor allem Adenome mit einer Größe von mehr als einem Zentimeter, villöse Adenome und Adenome mit höhergradigen Epitheldysplasien ein erhöhtes Entartungsrisiko auf, diese werden deshalb auch als *advanced adenoma* bezeichnet (Al-Sohaily et al. 2012; Dörfer et al. 2008; Rasool et al. 2013). So entarten circa 35 bis über 50% der villösen Adenome mit einer Größe von über drei Zentimetern (Dörfer et al. 2008). In 75-85% entsteht das Karzinom sporadisch, in 15-20% kann eine positive Familienanamnese oder eine persönliche Anamnese mit kolorektalen Polypen oder Karzinom erhoben werden (Dörfer et al. 2008; Rödel et al. 2011).

Diese als *Adenom-Karzinom-Sequenz* bekannte Transformation wird erstmals von Fearon und Vogelstein (Fearon & Vogelstein 1990) beschrieben. Dabei be-

schreiben die Autoren drei grundlegende Mechanismen zur Entstehung von KRK: Zum einen liegen den genetischen Veränderungen Aktivierung von Onkogenen und Inaktivierung von Tumorsuppressorgenen zugrunde. Zum anderen muss es zu mindestens vier bis fünf Mutationen kommen und dabei ist nicht die Reihenfolge dieser, sondern die Akkumulation der genetischen Veränderung für das biologische Verhalten des Tumors ausschlaggebend (Fearon & Vogelstein 1990).

Bisher werden drei verschiedene Phänotypen beschrieben, welche sporadisch oder durch Keimbahnmutationen zu kolorektalen Karzinomen führen können. Meist werden mehrere Mutationen benötigt, sodass bei angeborenen Darmerkrankungen, bei denen durch die Keimbahnmutation eine Mutation meist schon bei Geburt vorliegt, kolorektale Karzinome deutlich häufiger und früher auftreten (Dörfer et al. 2008; Rödel et al. 2011; Schmiegel 2008). Gemeinsam ist diesen Phänotypen, dass sie zu Dysregulationen von Signalkaskaden führen welche eine Rolle im Zellmetabolismus, Zellzyklus und der Zelldifferenzierung sowie bei der Apoptose spielen (Al-Sohaily et al. 2012).

Beim *Chromosomen-Instabilitäts- (CIN-) Phänotyp* kommt es durch Gewinn oder Verlust von bestimmten Regionen oder gesamten Chromosomen zur Aneuploidie, Telomerdysfunktion, Verlust der Heterozygotität oder zu defekten DNA-Reparaturmechanismen und so zu einem instabilen Genom (Al-Sohaily et al. 2012; Pino & Chung 2010). Dabei sind manche Chromosomen häufiger und stärker betroffen als andere (Al-Sohaily et al. 2012). Die häufigsten Mutationen betreffen das Onkogen *k-ras* (circa in 30-60% aller KRK und Adenome) und das *APC*-Gen (circa in 60-80% aller KRK und Adenome). Der CIN-Phänotyp kommt insgesamt sowohl bei circa 85% der sporadischen KRK, als auch bei der angeborenen *familiären adenomatösen Polyposis (FAP)* vor (Al-Sohaily et al. 2012; Dörfer et al. 2008; Rödel et al. 2011).

Bei circa 15% der sporadischen und bei mehr als 90% der hereditären nichtpolypösen kolorektalen Karzinome (HNPCC) liegt der *Mikrosatelliteninstabilitäts- (MIN-)Phänotyp* zugrunde (Al-Sohaily et al. 2012; Dörfer et al. 2008; Rödel et al. 2011). Mikrosatelliten sind kurze repetitive Sequenzen im gesamten Genom und deshalb besonders anfällig für Replikationsfehler sind (Al-Sohaily et al. 2012). Normalerweise werden diese durch das Mismatchreparatursystem

(MMR-System) entdeckt und repariert. Bei einer Mikrosatelliteninstabilität kommt es allerdings, durch Mutation der zugrunde liegenden Mismatchreparaturgene, zu akkumulierenden Frameshift-Mutationen innerhalb der Mikrosatellitensequenzen eines Gens, da diese nicht mehr durch das MMR-System repariert werden können (Al-Sohaily et al. 2012). Hierdurch wird die Tumorprogression beschleunigt, sodass hereditäre Karzinome dieses Phänotyps in deutlich früherem Alter auftreten (Brenner et al. 2014; Dörfer et al. 2008; Rödel et al. 2011).

Neben Änderungen der DNA-Struktur können auch epigenetische Veränderungen, wie die Modifizierung von Histonen oder die Methylierung von DNA-Abschnitten, eine aktive Abschaltung eines Gens (*Gen-Silencing*) und somit einen Funktionsverlust von Tumorsuppressorgenen bewirken (Al-Sohaily et al. 2012; Wong, Hawkins & Ward 2007). Die Methylierung findet besonders häufig am 5'-CG-3'-(CpG)-Dinukleotid statt und liegt dem *CpG-Island-Methylator-(CIM)Phänotyp* zugrunde. Auch hier können neben MMR-Genen, Zellzyklusinhibitor- und Apoptosegene betroffen sein (Al-Sohaily et al. 2012). Prinzipiell sind solche epigenetischen DNA-Veränderungen reversibel, wodurch sich mögliche therapeutische Ansätze mittels demethylierender Substanzen oder Histon-Deacetylierungsinhibitoren entwickeln lassen könnten (Dörfer et al. 2008; Rödel et al. 2011).

1.1.1.5 Risikofaktoren und Prävention

Zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren für die Entstehung eines KRK zählen Alter, Geschlecht, hereditäre und chronisch entzündliche Darmerkrankungen, eine positive Familienanamnese für KRK bzw. Adenome und in der Krankheitsgeschichte bereits vorhandene Adenome bzw. KRK (Brenner et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Rasool et al. 2013).

So erkranken alte Menschen häufiger als junge Menschen und Männer häufiger als Frauen (siehe 1.1.1.3). Zudem besteht ein erhöhtes Risiko für die Erkrankung an einem KRK für alle Patienten mit hereditären Darmerkrankungen, wie zum Beispiel die *Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)* oder *Hamartomatöse Polyposis-Syndrome (Peutz-Jeghers-Syndrom, juvenile Polyposis Coli, Cow-*

den-Syndrom) und für Patienten mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (*Colitis Ulcerosa, Morbus Crohn*) (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Rasool et al. 2013). So entwickeln nahezu ausnahmslos alle Patienten die an einer FAP leiden ein KRK (Al-Sohaily et al. 2012; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Zusätzlich besteht für Patienten mit Verwandten ersten Grades die an einem KRK leiden oder bei denen vor dem 50. Lebensjahr ein kolorektales Adenom diagnostiziert wurde ein höheres Risiko. Auch Patienten die selbst an kolorektalen Adenomen leiden, haben ein erhöhtes Darmkrebsrisiko. Dies gilt insbesondere für multiple (>3) und große (>1cm) Adenome (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Rasool et al. 2013). Diese Patientengruppen benötigen eine engmaschige Vorsorge, am besten in einem interdisziplinären Darmkrebszentrum. Näheres zu den genauen Vorsorgeintervallen bei den einzelnen Erkrankungen findet sich in der aktuellen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013)

Beeinflussbare Risikofaktoren bestehen im individuellen Lebenswandel (Brenner et al. 2014; Dörfer et al. 2008; Jemal et al. 2011; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Rasool et al. 2013; Rödel et al. 2011; Sandler 2010). So besteht ein höheres Erkrankungsrisiko für Patienten mit wenig körperlicher Bewegung, Adipositas und regelmäßigem Nikotin- bzw. Alkoholkonsum (Huxley et al. 2009; Rasool et al. 2013). Auch die Ernährungsgewohnheiten spielen eine große Rolle in der Entstehung von KRK. Einen Überblick zur Studienlage findet sich bei Rasool et al. (Rasool et al. 2013) und van Meer et al. (van Meer et al. 2013). Dabei werden westliche Ernährungsgewohnheiten mit hoher Energiedichte, geringem Ballaststoffanteil, großen Mengen roten und verarbeiteten Fleischs, vielen zuckerhaltigen Lebensmitteln und geringem Anteil an Obst und Gemüse mit dem Auftreten von KRK assoziiert (Huxley et al. 2009; Rasool et al. 2013; Slattery, Boucher, Caan, Potter & Ma 1998; Williams et al. 2009). Einer mediterranen Diät mit hohem Obst-, Gemüse-, Ballaststoff-, Geflügelfleisch- und Fischanteil sowie Vollkornprodukten wird dagegen eine protektive Wirkung zugeschrieben (Dixon et al. 2004; Rasool et al. 2013; Slattery et al. 1998). Die primäre Prävention zielt auf die positive Ver-

änderung der Lebensweise ab. Die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013) empfiehlt deshalb eine regelmäßige Bewegung, Gewichtsreduktion bei übergewichtigen Patienten ($\text{BMI} \geq 25 \text{ kg/m}^2$), Nikotinkarenz und eine ballaststoffreiche Diät mit hohem Obst- und Gemüseanteil und geringem Anteil an rotem und verarbeitetem Fleisch sowie limitierten Alkoholkonsum.

Eine Darmkrebsvorsorge als Sekundärprävention ist für Patienten ohne Vorerkrankungen oder erhöhtes Risiko ab dem 50. Lebensjahr vorgesehen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Der Goldstandard ist hierbei die Koloskopie, welche bei unauffälligem Befund und fehlender Vorerkrankung alle zehn Jahre wiederholt werden sollte (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Thosani, Guha & Singh 2013). Siegel et al. zeigen, dass die Inzidenz an KRK in den USA seit dem Einsatz der Koloskopie als Vorsorgemaßnahme gesunken ist (R. L. Siegel, Ward & Jemal 2012). Auch Pox et al. berichten, dass durch die Koloskopie viele Karzinome vor allem in frühen Stadien entdeckt werden können (Pox et al. 2012). Als Alternativverfahren für Patienten die eine Koloskopie ablehnen, steht die Sigmoidoskopie alle fünf Jahre und eine jährliche Testung auf okkultes Blut im Stuhl (FOBT) zur Verfügung. Zeigen diese Verfahren suspekte Untersuchungsbefunde muss eine Koloskopie ergänzt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

1.1.1.6 Einteilung und klinisches Bild

Innerhalb des Darms ist in zwei Drittel der Fälle das Kolon und in circa 30% das Rektum betroffen. Die übrigen Prozent verteilen sich auf den Rektosigmoidalen-Übergang und den Analkanal ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). Die Unterteilung in Kolon- oder Rektumkarzinom geschieht nach Höhenangabe ab Anokutanlinie, gemessen mittels eines starren Rektoskops. Dabei gilt ein Tumor dessen aborale Kante 16 cm oder weniger von der Anokutanlinie entfernt liegt als Rektumkarzinom (Fielding et al. 1991; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Rödel et al. 2011). Innerhalb des Rektums werden die Tumore in Abhängigkeit von der Höhenlokalisation weiter in Tumore

des oberen (12-16cm), mittleren (6-12cm) und unteren (<6cm) Rektumdrittels unterteilt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Rödel et al. 2011). Dabei ist mit 46,9% am häufigsten das untere Drittel betroffen, gefolgt vom mittleren (35,6%) und oberen (17,5%) Drittel (Dörfer et al. 2008).

Rektumkarzinome sind meist epithelialen Ursprungs. Am häufigsten kommen Adenokarzinome (85-90%), gefolgt von muzinösen Adenokarzinomen (5-10%), vor. Plattenepithelkarzinome, adenosquamöse Karzinome und undifferenzierte Karzinome sind im Rektum selten (1-3%). Auch Siegelringkarzinome sind selten (1%). Charakteristisch für diese histologische Entität ist die frühe lymphogene Metastasierung, sodass bei 80% der Patienten bereits bei Erstdiagnose Lymphknotenmetastasen vorliegen (Dörfer et al. 2008; Rödel et al. 2011).

Da zuverlässige Frühsymptome fehlen, wird der Tumor meist in einem mittleren bis späten Stadium diagnostiziert (Herold 2010; "Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013; Piper 2013), sodass zum Diagnosezeitpunkt schon in 20-69% der Fälle lymphatische Metastasen (Akasu et al. 2009; G. Brown et al. 2003; Chang et al. 2012; Halefoglu, Atasoy, Sakiz & Baykan 2013; Huh, Kim, & Kim 2012; Jao, Yang, Weng, Yeh & Lee 2010; D. J. Kim et al. 2011; J. H. Kim, Beets, Kim, Kessels & Beets-Tan 2004; Lambregts, Beets, Maas, Kessels et al. 2011; Nascimbeni, Burgart, Nivatvongs & Larson 2002; Pomerri et al. 2009; Shen et al. 2009; Wang et al. 2005) und bei 18-25% der Patienten Fernmetastasen, vor allem in Lunge und Leber, zu beobachten sind (Dörfer et al. 2008; Herold 2010; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Wird sichtbares oder okkultes Blut im Stuhl festgestellt, muss dies bis zum endgültigen bioptischen oder endoskopischen Ausschluss immer als ein Verdacht auf ein kolorektales Karzinom angesehen werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Weitere Symptome sind geänderte Stuhlgewohnheiten wie paradoxe Diarrhöe (Durchfall bei stenosierendem Prozess), Schmerzen bei der Defäkation (Tenesmen) und Dyschezie, neu aufgetretene Flatulenzneigung sowie ungewollter Stuhlabgang (Symptom des „falschen Freundes“: Flatus mit Stuhlabgang). Uncharakteristische Symptome wie eine Tumoranämie, Fieber und im späteren Verlauf Gewichtsverlust, Leis-

tungsminderung sowie Obstruktionsileus sind zusätzlich zu beobachten (Hahn 2010; Herold 2010; Piper 2013; Prinz 2012).

1.1.2 TNM-Klassifikation

In den 40er Jahren des 20. Jahrhunderts wurde von P. Denoix ein System zur Klassifikation maligner Tumoren entwickelt (Denoix 1944:69-73; 1945:82-84; 1950:81-84; 1952:743-748; UICC 2010). Die Klassifikation beruht auf der Beschreibung eines malignen Tumors in Bezug auf sein Krankheitsstadium und – ausbreitung. Dabei werden drei allgemeine Hauptkategorien angewandt: Das T-Stadium beschreibt den Primärtumor, während das N-Stadium die regionären Lymphknoten und das M-Stadium Fernmetastasen klassifiziert (UICC 2010). Dabei kann für jede Tumorentität die spezifische Ausbreitung in einem einheitlichen System beschrieben werden. So hilft das TNM-System bei der Behandlungsplanung, der Prognosestellung, der Beurteilung von Behandlungsergebnissen sowie beim Austausch krebsbezogener Informationen (UICC 2010). Um eine TNM-Klassifikation zu erheben sind die klinische Untersuchung, bildgebende Verfahren, Endoskopie und operative Eingriffe geeignet. Eine histologische Diagnosesicherung ist immer erforderlich (UICC 2010). Im Folgenden soll die TNM-Klassifikation für das Rektumkarzinom näher beschrieben werden.

1.1.2.1 T-Stadium

Das T-Stadium beschreibt die anatomische Ausbreitung des Primärtumors (siehe Abbildung und Tabelle 1). Innerhalb des Rektums kann sich der Tumor sowohl auf die einzelnen Wandschichten des Enddarmes als auch auf Nachbarorgane wie zum Beispiel Vesicula seminalis, Prostata, Uterus, Vesica urinaria oder nervale Strukturen ausbreiten. (Dörfer et al. 2008; UICC 2010)

Eine Vorstufe eines infiltrierenden Tumors ist das Carcinoma in situ (Tis). Dieser Terminus beschreibt intraepithelial (innerhalb der Basalmembran der Drüsen) oder intramukös (in der Lamina propria) gelegene Tumorzellen ohne jegliche Ausbreitung durch die Muscularis mucosae in die Submukosa (UICC 2010). Meist werden KRK erst in höheren T-Stadien diagnostiziert. Im Jahr 2010 lag bei beiden Geschlechtern in circa 70% der Fälle bei Erstdiagnose ein T3 oder T4 Stadium vor (Männer/Frauen T3: 54%/52%; T4: 15%/20%; "Krebs in

Deutschland 2009/2010" 2013). Mit zunehmendem T-Stadium sinkt die Prognose der Erkrankung. Die 5-Jahres-Überlebenszeit beträgt für T1-2/T3/T4 entsprechend 67%/44%/37% (Ayuso Colella, Pagés Llinás & Ayuso Colella 2010).

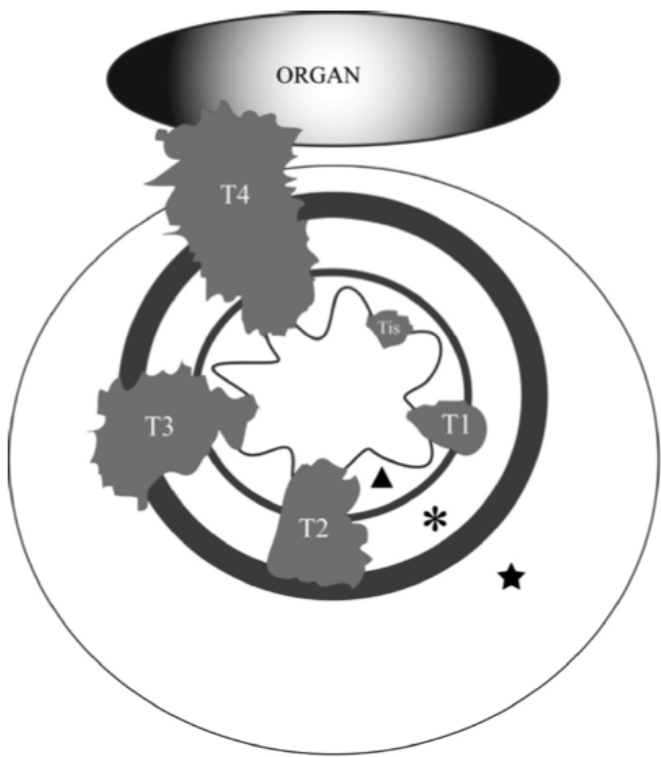


Abbildung 1: T-Stadien des Rektumkarzinoms

___ Mesorektale Faszie, ★ Mesorektum, ■ Muscularis propria, * Submukosa, ■ Muscularis mucosae, ▲ Mukosa (McMahon & Smith 2008)

Tabelle 1: T-Stadien des Rektumkarzinoms (UICC 2010)

T-Stadium	Beschreibung
Tx	Primärtumor nicht beurteilbar
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Infiltration der Submukosa
T2	Infiltration Muscularis propria
T3	Infiltration der Subserosa oder des nicht peritonealisierten peri- rektalen Gewebes
T4	Infiltration
a	des viszeralen Peritoneums
b	anderer Organen und Strukturen

1.1.2.2 N-Stadium

Innerhalb des N-Stadiums werden die regionären Lymphknoten klassifiziert. Der Lymphabfluss des Rektums erfolgt regional über Lymphknoten entlang der A. rectalis superior, media und inferior, der A. mesenterica inferior, der A. iliaca interna, über mesorektale, laterale sakrale und präsakrale Lymphknoten sowie über sakrale Lymphknoten am Promotorium (Gerota-Lymphknoten) (Dörfer et al. 2008; Koh, Brown et al. 2006; Rödel et al. 2011; UICC 2010). Diese Lymphknotenstationen werden zu den regionären Lymphknoten gezählt und deren Befall innerhalb des N-Stadiums beschrieben (siehe Tabelle 2). Alle weiteren befallenen Lymphknoten gelten als Fernmetastasen und sind somit durch das M-Stadium klassifiziert (siehe 1.1.2.3 und Tabelle 3). Für eine hinreichende pathologische Klassifikation sollten je nach Literatur mindestens 12-14 regionäre Lymphknoten untersucht werden (Glimelius, Pahlman, Cervantes & Group 2010; Koh, Brown et al. 2006; Schäfer, Baumann, Pache, Wiech & Langer 2007; Shia, Wang, Nash & Klimstra 2012; UICC 2010).

Am Häufigsten werden Lymphknotenmetastasen im mesorektalen Fettgewebe und entlang der A. rectalis superior auf der Höhe des Tumors und bis zu 2 cm proximal nachgewiesen (Hojo, Koyama & Moriya 1982; Koh, Brown et al. 2006; Koh et al. 2005; Koh, Chau et al. 2008; Morikawa et al. 1994). Bei weiter fortgeschrittenen Tumoren (T3 und T4) kann auch eine lymphogene Metastasierung distal des Tumors beobachtet werden (Koh, Brown et al. 2006). Bei Rektumkarzinomen des unteren Drittels können bei zunehmender Infiltration in die Tiefe Lymphknotenmetastasen auch außerhalb des Mesorektums entlang der A. iliaca interna beobachtet werden (Dörfer et al. 2008). Steup et al. fanden zudem heraus, dass Tumore über 3 cm, mit großer Infiltrationstiefe und weiter distal gelegene Tumore eine höhere Anzahl an Lymphknotenmetastasen aufweisen als kleine (<3cm), oberflächliche und proximal liegende Tumore (Steup, Moriya & van de Velde 2002). Auch Guillem et al. finden eine starke positive Korrelation zwischen T- und N-Stadium: Je höher das T-Stadium, desto mehr Lymphknotenmetastasen konnten beobachtet werden (Guillem et al. 2008). Laut Chang et al. sind unabhängige Risikofaktoren für einen Lymphknotenbefall neben der Infiltrationstiefe des Tumors, die Lymphovaskuläre Invasion von Tumorzellen und eine schlechte Differenzierung dieser (Chang et al. 2012).

Tabelle 2: N-Stadien des Rektumkarzinoms (UICC 2010)

N-Stadium	Beschreibung
Nx	Regionäre Lymphknoten (LK) nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Lymphknotenmetastasen in 1-3 regionären LK
a	1 LK befallen
b	2-3 LK befallen
c	Tumorknötchen bzw. Satelliten
N2	Lymphknotenmetastasen in > 4 regionären LK
a	4-6 LK befallen
b	7 oder mehr LK befallen

Des Weiteren werden innerhalb des N-Stadiums auch sogenannte *tumor deposits* oder *Satelliten* berücksichtigt. Darunter werden sowohl makroskopische als auch mikroskopische Nester im perirektalen Fettgewebe des Lymphabflussgebietes des Primärtumors verstanden, welche histologisch keine Residuen eines Lymphknotens erkennen lassen (UICC 2010). Diese können auf Grund einer Veneninvasion, einer kontinuierlichen Ausbreitung oder der vollständigen Zerstörung eines Lymphknotens entstanden sein (UICC 2010).

Das N-Stadium hat eine große prognostische Aussagekraft bezüglich der Rezidivrate eines Rektumkarzinoms sowie der Überlebenszeit des Patienten (Ayuso Colella et al. 2010; Koh, Brown et al. 2006). So haben Patienten mit mehr als vier regionären Lymphknotenmetastasen (N2) eine signifikant schlechtere klinische Prognose und ein signifikant höheres Risiko ein Rezidiv zu erleiden als Patienten mit weniger als vier oder gar keinen befallenen Lymphknoten (Koh, Brown et al. 2006). Deshalb sollte der Lymphknotenstatus innerhalb des Stagings mit der höchstmöglichen Spezifität und Sensitivität bestimmt werden (Beets-Tan 2013; Koh, Brown et al. 2006).

1.1.2.3 M-Stadium

Mittels des M-Stadiums wird das Vorhandensein und die Art von Fernmetastasen beschrieben (siehe Tabelle 3). Fernmetastasen können auf ein Organ beschränkt vorliegen, oder mehrere Organe bzw. das Peritoneum infiltrieren (Rödel et al. 2011; UICC 2010).

Tabelle 3: M-Stadien des Rektumkarzinoms (UICC 2010)

M-Stadium	Beschreibung
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastase(n),
a	beschränkt auf ein Organ (Leber, Lunge, Ovar, nicht regionäre Lymphknoten)
b	in mehr als einem Organ oder im Peritoneum

Da sich das obere und untere Rektumdrittel im venösen Abfluss unterscheiden, können sowohl Fernmetastasen in der Leber als auch in der Lunge vorkommen. So drainiert das venöse Blut des oberen Rektumdrittels über die V. mesenterica inferior in die Portalvene und somit in die Leber, während das venöse Blut des unteren Rektumdrittels über die V. iliaca interna in die V. cava inferior und über das rechte Herz in die Lunge fließt (Rödel et al. 2011).

1.1.2.4 UICC-Stadien

Durch die Einteilung in verschiedene T-, N- und M-Kategorien können nun unterschiedliche UICC-Stadien definiert werden (siehe Tabelle 4). Am häufigsten wird bei Diagnosestellung das Stadium III (35%), gefolgt vom Stadium II und IV (jeweils 25%) und dem Stadium I (15%) diagnostiziert (Dörfer et al. 2008).

Das Stadium bei Diagnosestellung determiniert die Therapiestrategie und korreliert mit der Prognose des Tumors. Die 5-Jahres-Überlebensrate sinkt mit zunehmendem Stadium. Liegt diese beim Stadium I bei ca. 90-100% sinkt sie im Stadium II auf ca. 60-90%, im Stadium III auf ca. 30-80% und schließlich im Stadium IV auf 15-20% (Dörfer et al. 2008). Da die meisten Rektumkarzinome eher in späteren Stadien diagnostiziert werden, ist die Verbesserung von Prävention und Früherkennung ein wichtiges Anliegen ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013).

Tabelle 4: Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms (UICC 2010)

Stadium	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1, T2	N0	M0
II	T3, T4	N0	M0
III	Jedes T	N1, N2	M0
IV	Jedes T	Jedes N	M1

1.1.2.5 Histopathologische Differenzierung (Grading)

Zusätzlich zur Ausbreitung eines malignen Tumors beschreibt die histopathologische Diagnostik auch dessen Differenzierungsgrad (siehe Tabelle 5). Das Grading unterscheidet gut differenzierte (G1) bis undifferenzierte (G4) Tumore. Dabei können gut (G1) und mäßig differenzierte Tumore (G2) als *low grade* und schlecht (G3) bis undifferenzierte (G4) Tumore als *high grade* Tumore zusammengefasst werden (Dörfer et al. 2008; UICC 2010). Dies ist in sofern relevant, da mit steigendem Malignitätsgrad zunehmend Lymphknoten- und Fernmetastasen zu beobachten sind (Dörfer et al. 2008).

Tabelle 5: Grading von Tumoren (UICC 2010)

Grading	Beschreibung
Gx	Differenzierungsgrad nicht bestimmbar
G1	Gut differenziert
G2	Mäßig differenziert
G3	Schlecht differenziert
G4	Undifferenziert

1.1.3 Diagnostik

Bei Verdacht auf ein Rektumkarzinom muss eine präoperative Ausbreitungsdiagnostik erfolgen. Diese sichert die Diagnose und entscheidet über Art und Ausmaß der Therapie.

Die Anamnese kann Aussagen über frühere Koloskopien und dabei erkannte Polypen oder Karzinome des Patienten und seiner Familie sammeln, außerdem sollten klinische Symptome wie Stuhlgewohnheiten, Stuhlauffälligkeiten und allgemeine klinische Parameter wie Leistungsfähigkeit oder eine B-Symptomatik (Fieber, Nachtschweiß, Gewichtsverlust) erfragt werden.

Innerhalb der Klinischen Untersuchung ist eine digital-rektale Untersuchung (DRU) obligat. Diese liefert erste Anhaltspunkte über die Größe, Beschaffenheit des Tumors (z.B. Ulzerationen) und die Tiefeninfiltration bei tiefsitzenden Tumoren sowie über die Sphinkterfunktion und dessen möglichen operativen Erhalt (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Rödel et al. 2011). Die DRU bildet zudem die Grundlage für das klinische Staging (KS) nach Mason (Schmiegel 2008), welche die Mobilität des Tumors beschreibt (KS I: gut beweglich, KS II: beweglich, KS III: wenig beweglich, KS IV: fixiert). Die starre Rektoskopie erlaubt die direkte Visualisierung, die Höhenlokalisierung und die Beurteilung der Größe und Mobilität des Tumors, sowie die Bestimmung des Restlumens des Rektums. Außerdem kann eine Biopsie des Tumors gewonnen werden (Glimelius et al. 2010; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Rödel et al. 2011). Da in circa 2-5% der kolorektalen Tumore synchrone Tumore außerhalb des Operationsgebietes vorliegen, muss eine gesamte Koloskopie des Darmes erfolgen (Brenner et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Ist dies auf Grund einer nicht passierbaren Stenose des Rektumlumens durch den Tumor nicht möglich, sollte die Koloskopie drei bis sechs Monate postoperativ nachgeholt werden (Brenner et al. 2014; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Laborchemisch sollte das Carcinoembryonale Antigen (CEA), die Laktatdehydrogenase (LDH), die alkalische Phosphatase (AP) und die absolute Leukozytenzahl präoperativ bestimmt werden. Die Bestimmung des Tumormarkers CEA dient zum einen zur Erhebung eines Baseline-Wertes für weitere nachfolgende Untersuchungen und zur Rezidivdiagnostik, zum anderen ist er ein unabhängiger prognostischer Parameter und in ca. 30% aller kolorektaler Karzinome bei Erstdiagnose bereits erhöht (Duffy 2001; Gara et al. 2012; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Mitsuyama et al. 2012; Rödel et

al. 2011; Verberne, Wiggers, Vermeulen & de Jong 2012). In neueren Studien zeigt sich auch der Tumormarker CA-19.9 als prognostischer Faktor beim kolorektalen Karzinom, vor allem bei Patienten ohne pathologische CEA-Erhöhung, mit inoperablen Lebermetastasen (Mitsuyama et al. 2012) und bei der Detektion von Lungenmetastasen (P. C. Lin et al. 2012). Seine Bestimmung wird allerdings bisher in der deutschen Leitlinie nicht empfohlen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Zur Bestimmung der Tumorausbreitung (T-Stadiums) können endorektale Sonographie (ERS), Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt werden. Die Sensitivität bzw. Spezifität der einzelnen Verfahren nach Bipat et al. (Bipat et al. 2004) sind in Tabelle 6 aufgeführt.

Die ERS ist die einzige Methode, welche die einzelnen Schichten der Rektumwand darzustellen vermag (Beets-Tan & Beets 2011; Rödel et al. 2011). Jürgensen et al. beschreiben für dieses Verfahren eine diagnostische Genauigkeit für die Beurteilung des T-Stadiums von 76% (Jürgensen et al. 2011). Wegen der guten Darstellung der Wandschichtung eignet sich die ERS besonders gut zur Diskriminierung zwischen T1 und T2 Tumoren, da eine Invasion der Muscularis propria sicher diskriminiert werden kann (Beets-Tan & Beets 2011; Bipat, et al. 2004; Burton et al. 2006; McMahon & Smith 2008; Rödel et al. 2011; Torricelli 2007). Die MRT ist der ERS in dieser Hinsicht mit einer deutlich geringerer Spezifität von 69% klar unterlegen (siehe Tabelle 6; Bipat et al. 2004). Allerdings besitzt die ERS Probleme bei der Diskrimination zwischen T2- und T3-Stadium (Beets-Tan & Beets 2011; Bipat et al. 2004; Jürgensen et al. 2011). Dies liegt vor allem daran, dass einige T2-Tumoren spontane desmoplastische Reaktionen zeigen können, welche bis in das perirektale Fettgewebe reichen und so zu einer Überinterpretation des Befundes führen (Beets-Tan & Beets 2011). Zudem kann es zu technischen Problemen bei größeren, hochsitzenden und stenosierenden Tumoren kommen, da hierbei die Positionierung des Ultraschallkopfes erschwert bis unmöglich sein kann (Beets-Tan & Beets 2011; Cunningham et al. 2010; Torricelli 2007). Dadurch kann das Verfahren zur Diagnostik von fortgeschrittenen Tumoren ungeeignet sein. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Puli et al. (Puli et al. 2009). Die Autoren kön-

nen eine hohe Sensitivität und Spezifität für die ERS für alle T-Stadien beobachten (Sensitivität und Spezifität entsprechend für T1: 88%/98%; T2: 81%/96%; T3: 96%/91%; T4: 95%/98%) und plädieren deswegen für den Einsatz dieser Technik bei der Beurteilung des T-Stadiums (Puli et al. 2009).

Limitiert ist der Einsatz der ERS durch die geringe Kontrastauflösung und das eingeschränkte Blickfeld (Beets-Tan 2013; Beets-Tan & Beets 2011). Das größte Problem dieser Methode ist allerdings die erhebliche Untersucherabhängigkeit (Ayuso Colella et al. 2010; Beets-Tan 2013; Beets-Tan & Beets 2011; Ptok et al. 2006; Rödel et al. 2011). So zeigten Ptok et al. und Marusch et al. in ihren multizentrischen Studien, dass die Sensitivität und Genauigkeit der ERS aufgrund der Untersucherabhängigkeit innerhalb eines allgemeinen Krankenhaussettings 30-40% niedriger waren als in einzelnen spezialisierten Zentren (Marusch et al. 2002; Ptok et al. 2006).

Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität für CT-Becken, MRT-Becken und ERS (Bipat et al. 2004)

Ausbreitung in	Verfahren	Sensitivität (%)	Spezifität (%)
Muscularis propria (T2)	ERS	94	86
	MRI	94	69*
	CT	⊖	⊖
perirektales Gewebe (T3)	ERS	90	75
	MRI	82*	76
	CT	79*	78
angrenzende Organe (T4)	ERS	70	97
	MRI	74	96
	CT	72	96
regionäre Lymphknoten	ERS	67	78
	MRI	66	76
	CT	55	74

* signifikant niedriger als ERS; ⊖ = nicht untersucht, da zu kleiner Datensatz

Im Gegensatz dazu sind planare Bildgebungsverfahren wie die CT und die MRT sehr viel unabhängiger von den Fähigkeiten des Untersuchers (Beets-Tan & Beets 2011). Da im MRT eine bessere räumliche Darstellung möglich ist und so die analen Sphinkter, die Musculi levatores ani und vor allem die mesorektalen Faszie gut identifizierbar sind, wird diese dem CT vorgezogen (Ayuso Colella et al. 2010; Beets-Tan & Beets 2011; Bipat et al. 2004; Halefoglu, Yildirim,

Avlanmis, Sakiz & Baykan 2008; Rödel et al. 2011; Torricelli 2007). Die MRT zeigt eine generelle Genauigkeit für die Bestimmung des T-Stadiums von 65% - 91% (Akasu et al. 2009; Al-Sukhni et al. 2012; Beets-Tan & Beets 2011; Halefoglu et al. 2008; Y. W. Kim et al. 2009). Dabei steigt die Genauigkeit mit der Höhe des T-Stadiums und dem Fortschritt der MRT-Technik (Al-Sukhni et al. 2012; McMahon & Smith 2008). So zeigt die MRT vor allem bei der Identifikation der fortgeschrittenen Stadien T3 und T4 eine gute Sensitivität (T3: 80-98%; T4: 74-100%) und moderate bis gute Spezifität (T3: 70-76%; T4: 74-100%; Akasu et al. 2009; Beets-Tan & Beets 2011; Bipat et al. 2004). Aber auch die MRT hat Probleme reliabel zwischen einem T2-Stadium mit einer desmoplastischen Reaktion und einem T3-Stadium zu unterscheiden (Ayuso Colella et al. 2010; Beets-Tan & Beets 2011; McMahon & Smith 2008). Zudem kann die Submukosa schwer diskriminiert werden, sodass die Unterscheidung zwischen T1 und T2 Stadium nicht sicher getroffen werden kann (Beets-Tan & Beets 2011). In einer vergleichenden Studie können Fernández-Esparrach et al. keinen Unterschied zwischen ERS und MRT in der diagnostischen Genauigkeit von T2- und T3-Stadium beim Rektumkarzinom beobachten (Fernández-Esparrach et al. 2011).

Studien zum Einsatz der ^{18}F -Fluordesoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) zur Detektion von Rektumkarzinomen und Beurteilung des T-Stadium sind selten (Brush et al. 2011). Kantorová et al. berichten, dass durch diese Bildgebung 95% aller vorhandenen Rektumkarzinome detektiert werden können (Kantorová et al. 2003). Laut Gearhart et al. und Paskeviciute et al. werden durch den Einsatz der FDG-PET wichtige zusätzliche Informationen gewonnen, welche in signifikanter Anzahl zu Änderungen im T-Stadium und so zur Anpassung der geplanten Therapie führte (Gearhart et al. 2006; Paskeviciute et al. 2009). Die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ sieht keinen Stellenwert dieses Verfahren für die Ausbreitungsdiagnostik bei Erstdiagnose des KRK (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Zusammenfassend scheinen sich ERS und hochaufgelöste MRT zur Beurteilung des T-Stadiums zu ergänzen.

Weiterhin sollte eine Bildgebung den Befall von Lymphknoten (N-Stadium) darstellen können. Diese Diagnostik ist besonders wichtig, da die Ergebnisse die Therapie und die Prognose des Patienten beeinflussen (siehe 1.1.2.2 und 1.1.4; Beets-Tan 2013). Allerdings stellt sich die Identifikation von befallenen Lymphknoten und insbesondere die Abgrenzung zur benignen Lymphadenopathie im Rahmen entzündlicher Prozesse bisher für alle bildgebenden Verfahren schwierig dar (Beets-Tan 2013; Beets-Tan & Beets 2011; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; McMahon & Smith 2008; Rovera et al. 2007; Rödel et al., 2011; Torricelli 2007). So werden beim Einsatz des ERS nur 25% der gesunden und 50% der befallenen Lymphknoten detektiert (Koh, Brown et al. 2006). Jürgensen et al. können mittels ERS in 57% der Fällen ein korrektes N-Stadium diagnostizieren (Jürgensen et al. 2011). Trotz der besseren räumlichen Auflösung der MRT werden auch hier nur 65% der histopathologisch gefunden Lymphknoten identifiziert (Koh, Brown et al. 2006). Allerdings zeigte sich, dass nur ein kleiner Teil der nicht identifizierten Lymphknoten (2-6%) auch durch den Tumor befallen ist (G. Brown et al. 2003; Koh, Brown et al. 2006; Koh et al. 2004). Auch Guillem et al. beobachten eine Unterschätzung des tatsächlichen Lymphknotenbefalls sowohl durch die ERS als durch die MRT (Guillem et al. 2008). Bei dem Vergleich der diagnostischen Genauigkeit von ERS, CT und MRT zur Lymphknotenbeurteilung konnten Bipat et al. keine signifikanten Unterschiede in der insgesamt niedrigen bis morderaten Sensitivität und Spezifität zwischen den Verfahren beobachten (siehe Tabelle 6; Bipat et al. 2004). Fernández-Esparrach et al. sehen einen Vorteil der MRT gegenüber der ERS in der diagnostischen Genauigkeit für die Lymphknotenbeurteilung, allerdings erzielte dieser keine statistische Signifikanz (Fernández-Esparrach et al. 2011).

In den letzten zehn Jahren wurde gerade die MRT-Technik stark weiterentwickelt und die vorliegenden Studien müssen in ihrem technischen Kontext interpretiert werden. So können Al-Sukhni et al. beobachten, dass Studien mit einer höheren Feldstärke (3.0 T) eine signifikant höhere Spezifität aufweisen als Studien mit niedrigerer Feldstärke (1.5 T) (Al-Sukhni et al. 2012). Mittels 3.0-T-MRT können Kim et al. eine diagnostische Genauigkeit, Sensitivität und Spezifi-

tät von entsprechend 95%, 80%, 98% für die Lymphknotenbeurteilung beim Rektumkarzinom beschreiben (C. K. Kim et al. 2006).

Um einen Lymphknoten als Metastase zu klassifizieren, wird vor allem die Größe als Kriterium herangezogen (Beets-Tan 2013; Beets-Tan & Beets 2011; Pomerri et al. 2009). Allerdings zeigen mehrere Studien, dass dieses Kriterium alleine völlig unzureichend ist. So beschreiben zum Beispiel Mönig et al. schon 1999, dass 53% der befallenen Lymphknoten kleiner als 5 mm waren (Mönig et al. 1999). Bei der Untersuchung von Wang et al. zeigten sich sogar bis zu 71% der befallenen Lymphknoten mit einem Durchmesser kleiner 5 mm (Wang et al. 2005). Dworak et al. zeigen, dass sich befallene und gesunde Lymphknoten in ihrem Durchmesser nur unwesentlich voneinander unterscheiden. So war der durchschnittliche Durchmesser gesunder Lymphknoten 3,34 mm und der metastasierter Lymphknoten 3,84 mm (Dworak et al. 1991). Um die Sicherheit der Differenzierung zu erhöhen, wurden morphologische Kriterien wie die Begrenzung und die Signalintensität des Lymphknotens zur Beurteilung von MRT-Sequenzen hinzu gezogen. So ist ein Lymphknoten eher befallen, wenn er eine unscharfe Begrenzung und ein heterogenes Signal in T2-Wichtung der MRT aufweist (Alberda et al. 2013; Beets-Tan & Beets 2011; G. Brown et al. 2003; C. K. Kim et al. 2006; J. H. Kim et al. 2004; Koh, Chau et al. 2008; McMahon & Smith 2008; Torricelli 2007). Die unscharfe Begrenzung des Lymphknotens verweist dabei auf ein extrakapsuläres Wachstum und das heterogene Binnensignal auf Tumorfoci innerhalb des Lymphknotens (Koh, Brown et al. 2006). Ein signifikanter Indikator für benigne Lymphknoten in der MRT ist nach Alberda et al. ein hypointenses Signal in T2-Wichtung (Alberda et al. 2013). Werden diese Kriterien berücksichtigt, so steigert sich bei der Befundung von Lymphknoten je nach Studie die Sensitivität auf 67-85% und die Spezifität auf 60-98% (Akasu et al. 2009; Al-Sukhni et al. 2012; G. Brown et al. 2003; Halefoglu et al. 2013; Jao, et al. 2010; C. K. Kim et al. 2006; Y. W. Kim et al. 2009; Koh, Brown et al. 2006; Koh, Chau et al. 2008). Wobei hoch spezialisierte Zentren bessere diagnostische Parameter beobachten konnten als weniger spezialisierte (Beets-Tan 2013). Die Anwendung von Gadolinium als Kontrastmittel zeigt dabei keine Verbesserung der diagnostischen Genauigkeit der MRT (Jao et al. 2010). Mittlerweile können hochauflösende MRT-Geräte Lymphknoten bis zu 2 mm darstel-

len, eine sichere Unterscheidung zwischen malignen und benignen Lymphknoten ist allerdings in dieser Größenordnung dennoch nicht möglich (Beets-Tan & Beets 2011).

Relativ gute Ergebnisse erzielten Untersuchung mit dem Einsatz lymphknoten-spezifischer Kontrastmittel wie zum Beispiel *ultrakleine superparamagnetische Eisenoxidpartikel* (USPIO). Für Rektumkarzinome zeigte sich mit deren Einsatz eine signifikant höhere Sensitivität von 65-91% und Spezifität von 93-96% für die Detektion befallener Lymphknoten im Vergleich zur MRT ohne USPIO (Beets-Tan & Beets 2011; G. Brown et al. 1999; Koh et al. 2010; Will et al. 2006). Auch die Ergebnisse von Lambregts et al. zur Beurteilung von Lymphknoten beim Rektumkarzinom mittels des MRT-Kontrastmittels Gadofosveset sind vielversprechend (Lambregts, Beets, Maas, Kessels et al. 2011). So erhöhte sich die Sensitivität und Spezifität unabhängig von der Erfahrung des Untersuchers durch die Hinzunahme des Kontrastmittels signifikant (Sensitivität/Spezifität MRT im Vergleich zu G-MRT für Experten 76%/82% vs. 80%/97% und für Anfänger 69%/85% vs. 70%/95%; Lambregts, Beets, Maas, Kessels et al. 2011). Für die dynamische kontrastverstärkte MRT zeigen Alberda et al. eine diagnostische Genauigkeit von 93% für die Lymphknotenbeurteilung (Alberda et al. 2013). Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Untersuchungen zur FDG-PET, bei deren Einsatz nur eine Sensitivität von 29% für die Lymphknotenbeurteilung erhoben werden konnte (Beets-Tan & Beets 2011; Heriot et al. 2004; Kantorová et al. 2003). Kim et al. können zwar bessere diagnostische Parameter für die Lymphknotenbeurteilung mittels FDG-PET-CT beobachten, dennoch bleibt diese Untersuchungstechnik mit einer diagnostischen Genauigkeit von 70% deutlich hinter der MRT zurück (diagnostischen Genauigkeit 83%) zurück (D. J. Kim et al. 2011). Auch Lu et al. können in ihrer Meta-Analyse keinen Beweis für die routinemäßige Anwendung der FDG-PET zur Lymphknotenbeurteilung beim Rektumkarzinom finden (Lu et al. 2012). Die Verwendung eines anderen Tracers (^{18}F -Fluorthymidine) brachte keine Verbesserung der diagnostischen Parameter im Vergleich zu FDG-PET (Nakajo et al. 2013). Kam et al. untersuchte Fusionsbilder aus MRT und FDG-PET und schlussfolgerte, dass dieses Verfahren keinen zusätzlichen Nutzen für die Beurteilung der Lymphknotendignität birgt (Kam et al. 2010). Auch die alleinige CT ist der MRT im Bezug

auf die Darstellung von Lymphknoten im Becken unterlegen. Saokar et al. zeigen, dass mittels MRT deutlich mehr Lymphknoten detektiert werden als mittels CT (Saokar et al. 2010). Dies gilt vor allem für kleine Lymphknoten unter 5 mm (Saokar et al. 2010). Auf bisherige Ergebnisse der diffusionsgewichteten MRT wird unter Punkt 1.2.2 näher eingegangen.

Beets-Tan et al. schlagen zusammenfassend folgendes Vorgehen bei der Beurteilung von Lymphknoten in der MRT vor: Von einer sicheren Metastase kann bei einem Durchmesser >10 mm ausgegangen werden. Kleinere Lymphknoten sollten nach ihrer Morphologie (Begrenzung, Binnensignal, Form) interpretiert werden (Beets-Tan 2013). Sind diese morphologischen Kriterien bei Lymphknoten mit einem Durchmesser <10 mm nicht erhebbar, ist eine sichere Beurteilung bezüglich der Dignität nicht möglich (Beets-Tan 2013). Um die Beurteilung von Lymphknoten beim Rektumkarzinom genauer und sicherer durchführen zu können, ist die Entwicklung neuer und das Voranbringen bekannter Techniken essentiell.

Zur Detektion von Lebermetastasen (M-Stadium) und zur orientierenden Abdomenuntersuchung wird eine perkutane Abdomensonographie empfohlen. Sind dabei Auffälligkeiten an der Leber zu beobachten, muss das Abdomen mittels CT oder MRT untersucht werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Zum Ausschluss von Lungenmetastasen wird eine Röntgen-Thorax-Aufnahme in posterior-anteriorem und seitlichem Strahlengang empfohlen. Auffällige Befunde sollten durch eine Thorax-CT-Untersuchung kontrolliert werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Bipat et al. zeigen, dass für die Detektion von Lebermetastasen am häufigsten die CT und für die Detektion von Lungenmetastasen gleich häufig das Thorax-Röntgen und die CT eingesetzt werden (Bipat et al. 2012). Auch der Einsatz der FDG-PET zur Detektion von Lebermetastasen ist möglich. Kantorová et al. zeigen für dieses Verfahren eine Sensitivität und Spezifität von entsprechend 78% und 96% (Kantorová et al. 2003). Georgakopoulos et al. berichten, dass durch die FDG-PET 47% mehr Lebermetastasen entdeckt wurden als durch konventionelle Verfahren (Georgakopoulos, Pianou, Kelekis & Chatziioannou 2013). Die aktuelle S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ emp-

fehlt die Durchführung einer FDG-PET bei Verdacht auf resektable Lebermetastasen zur Diagnosesicherung und somit zur Vermeidung einer unnötigen Laparotomie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die möglichst exakte Darstellung der *Circumferential Resection Margin (CRM)* beziehungsweise der mesorektalen Faszie. Reicht der Tumor sehr nahe an diese heran oder überschreitet diese gar, ist die Rezidivrate deutlich erhöht und das therapeutische Vorgehen muss diesem angepasst werden (Beets-Tan & Beets 2011; Nagtegaal & Quirke 2008). Es gibt viele Studien, welche die gute Beurteilbarkeit der CRM bei der MRT belegen (Al-Sukhni et al. 2012; Beets-Tan & Beets 2011; Beets-Tan et al. 2001; Bissett et al. 2001; Blomqvist et al. 2000; Y. W. Kim et al. 2009; Peschaud et al. 2005). In einer gepoolten Datenanalyse wiesen Lahaye et al. für die Detektion der CRM in der MRT eine Sensitivität zwischen 66-88% und eine Spezifität von 73-100% nach (Lahaye et al. 2005). Mittlerweile sollte das MRT deshalb zur präoperativen Standarduntersuchung gehören. So zeigten Beets-Tan et al., dass sich durch den standardisierten präoperativen Einsatz der MRT die Rate an inkompletten Resektionen in deren Einrichtung halbierte (Beets-Tan, Lettinga & Beets 2005). Auch die MERCURY-Studie (MERCURY 2006) wies die Rolle des MRT zur Vorhersage einer befallenen CRM nach. So zeigte sich bei elf europäischen Zentren eine Sensitivität/ Spezifität/ positiver prädiktiver Wert (PPW)/ negativer prädiktiver Wert (NPW) von entsprechend 59%/92%/54%/94%. Akasu et al. können für das high-resolution-MRT sogar eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 96% für die Beurteilung der CRM beobachten (Akasu et al. 2009).

Für hoch lokalisierte Tumore mit einer weiten und freien CRM ist auch das Multislice-CT (MSCT) eine gute Alternative. So wiesen Wolberink et al. für die Vorhersage einer befallenen CRM durch die MSCT eine Sensitivität von 74% und eine Spezifität von 94% nach (Wolberink et al. 2009). Allerdings zeigte sich, dass die Vorhersage bei Tumoren im mittleren bis hohen Rektumdrittel genauer (Sensitivität 76%, Spezifität 96%) als bei Tumoren des tiefen Rektumdrittels (Sensitivität 66%, Spezifität 82%) getroffen werden konnte (Wolberink et al. 2009).

Zusammenfassend ist zu sagen, dass für die Einschätzung von T-Stadium ERS und MRT eingesetzt werden können. Bei der Beurteilung von Lymphknotenmetastasen (N-Stadium) scheint die hochauflösende MRT der ERS überlegen zu sein, auch wenn die diagnostischen Parameter insgesamt nicht zufriedenstellend sind. Für die Einschätzung von Fernmetastasen stehen Abdomensonographie, konventionelles Röntgen, die CT und gegebenenfalls die FDG-PET zur Verfügung.

1.1.4 Therapie und Nachsorge

Da der Schwerpunkt dieser Arbeit auf der prätherapeutischen Ausbreitungsdiagnostik liegt, wird die Therapie und Nachsorge des Rektumkarzinoms nur im Überblick dargestellt. Eine detaillierte Übersicht findet sich bei Brenner et al. (Brenner et al. 2014) und in der aktuellen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Je nach UICC-Stadium des Tumors unterscheidet sich die empfohlene Therapie. Wichtige Fragen, welche man sich bei der Planung des therapeutischen Vorgehens stellen muss, betreffen die Prognose des Tumors (Ist der Tumor kurativ behandelbar?) und das Ausmaß der Therapie (Reicht eine chirurgische Therapie aus oder muss eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie mit Chemotherapeutika und/oder Radiatio in Betracht gezogen werden?).

Ziele einer kurativen Therapie sind die Entfernung des Tumors in größtmöglichem Ausmaß zur Verringerung der Lokalrezidivrate, bei möglichst geringer kurz- und langfristiger Morbidität (Glimelius et al. 2010). Um das Rektumkarzinom im Gesunden entfernen zu können, muss in den meisten Fällen das Mesorektum partiell oder im gesamten inklusive der regionären Lymphabflussbahnen entfernt werden (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Bei Karzinomen des unteren und mittleren Rektumdrittels wird eine totale mesorektale Exzision (TME) bis zum Beckenboden durchgeführt. Nach einer TME ist vor allem nach geraden Anastomosen mit zum Teil erheblichen funktionellen Störungen zu rechnen. Diese können durch die Anwendung eines Colon-

J-Pouches, einer transversen Coloplastik oder einer Seit-zu-End-Anastomose verringert werden (C. J. Brown, Fenech & McLeod 2008; Fazio et al. 2007).

Zudem kann die postoperative Morbidität durch die Anlage eines protektiven Ileo- oder Kolostomas deutlich gesenkt werden (Klink, Willis, Neumann & Jansen 2010; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Montedori, Cirocchi, Farinella, Sciannameo & Abraha 2010; Rondelli et al. 2009).

Eine lokale Exzision des Tumors ist nur bei pathologisch nachgewiesenen T1-Tumoren bis zu einer Größe von 3cm mit guter bis mäßiger Differenzierung und ohne Lymphgefäßinvasion zu diskutieren, wenn der Tumor im Gesunden entfernt werden kann (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Sind diese Voraussetzungen nicht gegeben, ist eine lokale Exzision auf Grund des 10-20% Risikos lymphozytärer Metastasen nicht zu empfehlen (Bach et al. 2009; Hahnloser, Wolff, Larson, Ping & Nivatvongs 2005; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Wird bei der Operation des Tumors eine Adhärenz zu benachbarten Organen vorgefunden, soll eine En-Bloc-Resektion des Tumors und der befallenen Organe durchgeführt werden. Dies kann unter Umständen zur totalen Beckenexenteration führen (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Die Qualität des Operationspräparates wird vom Pathologen in drei Gütekategorien eingeteilt: Grad 1 (gut): Mesorektale Faszie erhalten, Grad 2 (moderat): Intramesorektale Einrisse sowie Grad 3 (schlecht): Erreichen der Muscularis propria oder des Tumors (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Dies ist insofern relevant, da die Intaktheit der mesorektalen Faszie mit einer geringeren Lokalrezidivrate einhergeht (Leite, Martins, Oliveira, Cunha & Castro-Sousa 2011; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Quirke et al. 2009).

Neben der chirurgischen Behandlung des Rektumkarzinoms besteht zusätzlich die Möglichkeit einer adjuvanten oder neoadjuvanten Radiochemotherapie. Eine neoadjuvante Therapie wird vor einer chirurgischen Intervention mit dem Ziel der Tumorverkleinerung und der Verminderung des Tumorstadiums durchge-

führt. Eine adjuvante Therapie wird an einen chirurgischen Eingriff angeschlossen, um eventuell verbliebenes Restgewebe oder Metastasen zu zerstören und die Lokalrezidivrate zu vermindern. Bei der Behandlung des Rektumkarzinoms werden beide Verfahren häufig zu einer perioperativen Radiochemotherapie kombiniert.

Eine Radiochemotherapie wird erst ab UICC-Stadium II und III empfohlen. Im UICC-Stadium I sind die Rezidiv- und Fernmetastasierungsraten nach aggressiver chirurgischer Therapie mittels TME sehr gering, sodass eine Radiochemotherapie nicht notwendig ist (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Detaillierte Empfehlungen zu stadiengerechten Therapieschemata inklusive verwendeter Chemotherapeutika/Zytostatika finden sich in der aktuellen Leitlinie (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Die Nachsorge beginnt mit dem Zeitpunkt der Operation und dauert für fünf Jahre an, da in diesem Zeitraum ein Großteil der Rezidive zu erwarten sind (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013; Merkel, Meyer, Göhl & Hohenberger 2002). Ziel ist das frühzeitige Erkennen von Lokalrezidiven, Zweittumoren sowie der Nachweis und die Therapie Tumor- bzw. operationsassoziierter Folgen und somit Heilung, Lebensverlängerung sowie die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten (Glimelius et al. 2010; Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013).

Wegen des deutlich höheren Rezidivrisikos sollten vor allem Patienten mit UICC-Stadium II und III einer Nachsorge zugeführt werden, falls therapeutische Konsequenzen bei einem Rezidiv zu erwarten sind (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Dabei umfasst die Nachsorge nach der aktuellen S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013) eine ausführliche Anamnese mit klinischer Untersuchung, eine regelmäßige CEA-Bestimmung (alle sechs Monate für mindestens zwei Jahre), eine jährlich durchgeführte Röntgenuntersuchung des Thorax bis zum 5. Nachsorgejahr sowie eine Sonographie des Abdomens und eine komplette Koloskopie nach einem Jahr und bei unauffälligem Befund alle fünf Jahre. Bei Patienten die keine neoadjuvante oder adjuvante

Radiochemotherapie erhalten haben, ist auch die Durchführung einer Sigmoidoskopie oder einer starren Rektoskopie möglich. Im UICC Stadium I ist die alleinige koloskopische Kontrolle nach oben genanntem Schema möglich. Eine tumorspezifische Nachsorge ist nach palliativer Tumorresektion (R2) nicht notwendig.

1.2 Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie

1.2.1 Grundlagen

Die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie (DWI-MRT) ermöglicht die Messung der Bewegung von Wassermolekülen im Körper und somit die Betrachtung mikroskopischer Gewebeprozesse (Laun, Fritzsche, Kuder & Stieltjes 2011). Die Bewegung der Moleküle wird als *Diffusion* oder *Brown'sche Molekularbewegung* bezeichnet (Einstein 1905; Smoluchowski 1906). Dieser Terminus beschreibt, dass jedes Molekül auf Grund eigener thermischer Energie und Wechselwirkungen mit andern Molekülen eine Zufallsbewegung ausführt (Laun et al. 2011). Mehrere sich an einem Ort befindliche Moleküle verteilen sich deshalb mit fortschreitender Zeit im Raum. Im Körper kann diese Bewegung intra-, extra- und transzellulär sowie intrakapillär stattfinden (Vilanova & Barceló 2008).

1.2.1.1 Konventionelle MRT

Um die physikalischen Grundlagen der DWI-MRT zu verstehen, ist es sinnvoll sich mit den Grundlagen der konventionellen MRT auseinanderzusetzen.

Auch die MRT arbeitet mit der Detektion von Signalen die von Wassermolekülen ausgehen (Lauterbur 1973, 1982; Mansfield 2004; Mansfield & Maudsley 1977). Ein Wasserstoffatom besitzt ein positiv geladenes Proton im Kern und ein negativ geladenes Elektron in der Hülle, sodass es nach außen hin neutral geladen ist (Weishaupt, Köchli & Marincek 2009). Für die MRT-Bildgebung sind die Eigenschaften des Protons von zentraler Bedeutung. Das Proton hat, neben seiner positiven Ladung, einen eigenen Drehimpuls oder *Spin*. Durch diese Rotation der elektrischen Ladung erzeugt es ein magnetisches Moment und kann von Magnetfeldern und elektromagnetischen Wellen beeinflusst werden (Weishaupt et al. 2009). Werden die Wasserstoffprotonen nun in ein starkes Magnetfeld gebracht, so richten sich die Spins parallel und antiparallel entlang dieses Magnetfeldes aus. Diese Präzessionsbewegung geschieht langsam, durch Abgabe von Energie an die Umwelt, mit einer charakteristischen, zur Stärke des Magnetfeldes proportionalen Frequenz, der *Lamorfrequenz* (ω_0) (Weishaupt et al. 2009). Diese Frequenz ist abhängig von der Stärke des Mag-

nettfeldes (B_0) und dem gyromagnetischen Verhältnis (γ_0), welches für Wasserstoffprotonen 42,58 MHz/T beträgt (Weishaupt et al. 2009). Damit ergibt sich für Wasserstoffprotonen eine Larmorfrequenz von 63,87 MHz in einem Magnetfeld von 1,5 Tesla (siehe Formel 1).

$$\omega_0 = \gamma_0 \cdot B_0 \quad (1)$$

Während die Spins sich entlang des Magnetfeldes ausrichten, baut sich eine Längsmagnetisierung (M_z) auf. Ist diese Ausrichtung abgeschlossen, so herrscht ein stabiles System und es besteht *Resonanzbedingung* (Weishaupt et al. 2009). Dies bedeutet, dass die Spins nun sensibel für die Energie einer neuen elektromagnetischen Welle sind. Dieser neue Hochfrequenzimpuls (HF-Impuls) entspricht in seiner Frequenz wiederum der Larmorfrequenz der Protonen. Dadurch können die Spins in eine bestimmte Richtung ausgelenkt werden, z.B. genau um 90° , und der magnetische Summenvektor und somit die gesamte Magnetisierung M_z kippt aus der Z-Ebene in die XY-Ebene. Dort herrscht erweiter als Transversalmagnetisierung M_{xy} vor (Weishaupt et al. 2009). Dieser Summenvektor induziert im MRT-Gerät eine elektrische Wechselspannung mit einer Frequenz, die der Larmorfrequenz entspricht: das MR-Signal (Weishaupt et al. 2009).

Nach der Anregung kreisen die Spins nun in Transversalrichtung innerhalb der XY-Ebene um die Z-Achse. Zwei verschiedene Mechanismen bewirken nun eine Abnahme des MR-Signals und die Rückkehr der Spins in den Ausgangszustand vor der Erregung: *Spin-Gitter-Relaxation* und *Spin-Spin-Relaxation*.

Bei der *Spin-Gitter-Relaxation* kommt es zum Zurückklappen der Spins aus der XY-Ebene in die Z-Ebene. Die Protonen geben die aufgenommene Energie aus dem HF-Impuls an ihre Umgebung (das *Gitter*) ab und kippen so zurück in die Longitudinalebene. Dadurch vermindert sich die Stärke der Transversalmagnetisierung M_{xy} und das MR-Signal nimmt ab, während sich die Longitudinalmagnetisierung M_z wieder langsam aufbaut. Die Zeit, welche für diese *longitudinale Relaxation* benötigt wird, wird als *T1* bezeichnet und ist abhängig von der Stärke des Magnetfeldes B_0 und der inneren Bewegung der Moleküle (Weishaupt et al. 2009).

Bei der *Spin-Spin-Relaxation* kommt es zur Dephasierung der einzelnen Spins und somit zu einem Signalverlust. Nach der Anregung der Protonen durch den HF-Impuls präzedieren einige von diesen zunächst synchron um die Z-Achse und haben die gleiche Phase, es besteht *Phasenkohärenz* (Weishaupt et al. 2009). Der Begriff *Phase* beschreibt hier den Winkel zwischen den Vektoren der einzelnen Protonen innerhalb der XY-Ebene. Besteht Phasenkohärenz präzedieren alle Protonen gleich schnell und der Winkel zwischen den einzelnen Vektoren dieser Protonen ist 0° (Weishaupt et al. 2009). Dadurch entsteht eine große Vektorsumme, welche vom MRT gemessen werden kann. Allerdings geht die Synchronität der Spins mit der Zeit auf Grund verschiedener Mechanismen verloren. Die transversale Vektorsumme verkleinert sich, die transversale Magnetisierung nimmt ab und das MRT-Signal wird schwächer (Weishaupt et al. 2009).

Diese *transversale Relaxation* beruht auf zwei Mechanismen. Dabei geben die Protonen keine Energie an Ihre Umgebung ab, sondern es kommt zu einem Energieaustausch untereinander. Da die Protonen selbst kleine Magnete sind, beeinflussen sie das Magnetfeld B_0 lokal und somit die Präzessionsfrequenz der benachbarten Spins, da diese von der Stärke des Magnetfeldes B_0 abhängig sind (siehe Formel 1). So passiert es, dass die Spins lokal einmal schneller oder langsamer präzedieren und sich so gegeneinander verschieben. Es kommt zu unterschiedlichen Winkeln zwischen den Vektoren in der XY-Ebene und zur Dephasierung (siehe Abbildung 2). Die hierfür benötigte Zeit wird als T_2 bezeichnet. Zusätzlich bestehen immer gleich starke Inhomogenitäten des äußeren Magnetfeldes B_0 . Diese sind durch das Gerät selbst und durch Wechselwirkungen mit dem untersuchten Körper begründet (Weishaupt et al. 2009). Dadurch kommt es zu einer zusätzlichen Dephasierung, welche die Abnahme des Signals beschleunigt. Das Signal zerfällt also schneller als T_2 mit einer Zeitkonstanten T_2^* . Dieser Mechanismus wird auch als *Free Induction Decay* bezeichnet und kann durch den Einsatz einer Spin-Echo-Sequenz (siehe unten) verhindert werden (Weishaupt et al. 2009).

Die T_1 - und T_2 -Relaxation laufen gleichzeitig ab und sind voneinander völlig unabhängig. Allerdings ist die T_2 -Relaxation mit 100-300 msec deutlich schneller als die T_1 -Relaxation mit 0,5-5 sec (Weishaupt et al. 2009).

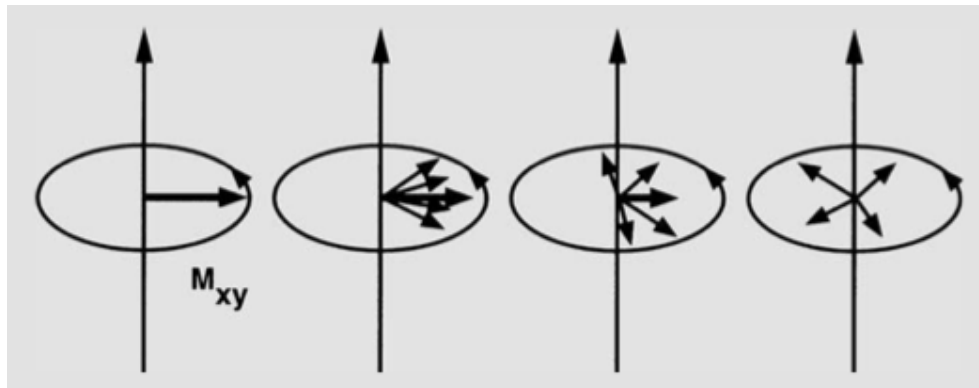


Abbildung 2: T2-Relaxation

Dephasierung der Spins und somit Verschwinden des Summenvektors innerhalb der XY-Ebene mit Abnahme der transversalen Magnetisierung und des MR-Signals durch Abgabe von Energie der Protonen untereinander: *Spin-Spin-Relaxation* (Weishaupt et al. 2009).

Der resultierende Bildkontrast ist von drei Faktoren abhängig: Protonendichte, T1-Zeit und T2-Zeit.

Zum einen kann ein MRT-Signal über die Protonendichte erhoben werden. Je mehr Wassermoleküle in einem Gewebe erhalten sind, also je höher die „Anzahl anregbarer Spins pro Volumeneinheit“ (Weishaupt et al. 2009), desto heller erscheint das Gewebe auf dem MRT-Bild (Mori & Barker 1999; Weishaupt et al. 2009). Dabei versucht man den Einfluss von T1 und T2 möglichst gering zu halten und erhält *protonen-* bzw. *dichtegewichtete* Bilder (Weishaupt et al. 2009).

Zum anderen können MRT-Bilder *T1-gewichtet* (T1w) sein. Die T1-Zeit beschreibt die Zeit, die ein Spin benötigt um vollständig in seinen Ausgangszustand (innerhalb der Z-Ebene) nach Anregung zurückzukehren (Weishaupt et al. 2009). Danach ist der Spin wieder anregbar. Diese Zeit ist spezifisch für ein bestimmtes Gewebe (Weishaupt et al. 2009). Um nun ein Bild zu erstellen, muss eine einzelne Schicht mehrmals hintereinander angeregt werden. Die Zeit zwischen zwei Anregungen wird als *Repetitionszeit* (TR) bezeichnet (Weishaupt et al. 2009). Je nachdem, ob diese Zeit kurz (<600msec) oder lang (>1500msec) gewählt ist, ist ein MRT-Bild mehr oder weniger T1-gewichtet. Dabei entspricht eine kurze TR-Zeit einem stark T1-gewichtetem Bild (Weishaupt et al. 2009). Dies liegt daran, dass in einer relativ kurzen TR nur Gewebe mit einer schnellen T1 vollständig relaxieren und wieder angeregt werden können. Diese Gewebe zeigen dann ein höheres Signal, erscheinen also

heller, als Gewebe mit langem T1. Wählt man eine lange TR so können nahezu alle Spins relaxieren und wieder angeregt werden und es resultiert kein Kontrastunterschied (Weishaupt et al. 2009).

Auch bei *T2-gewichteten* Bildern (T2w) gibt es in Abhängigkeit der verschiedenen Gewebestrukturen und deren vorhandenen Menge an Wassermolekülen unterschiedliche Bildkontraste. Die T2-Zeit beschreibt wie schnell ein MRT-Signal nach Anregung abklingt (Weishaupt et al. 2009). So hat ein Gewebe, in dem sich die Wassermoleküle frei bewegen können (z.B. durch eine geringe Viskosität oder wenige andere Makromoleküle zur Interaktion, wie z.B. ödematöses Gewebe, Liquor) eine längere Synchronität bzw. Dephasierungszeit und somit ein stärkeres MRT-Signal und stellt sich deshalb in der T2-Gewichtung hell dar. Gewebe mit einer schnellen Dephasierung (z.B. durch eine hohe Zelldichte) stellen sich dagegen in der T2-Wichtung dunkler dar (Mori & Barker 1999; Weishaupt et al. 2009). Um diese Messung erheben zu können muss eine gewisse Wartezeit zwischen der Erregung der Wassermoleküle und der Datenakquisition bestehen, die sogenannte *Echozeit* (TE; Mori & Barker 1999; Weishaupt et al. 2009). Je nach dem wie lange diese Zeit gewählt wird, desto mehr oder weniger ist die Dephasierung der Spins voran geschritten und die Bilder T2-gewichtet. Dabei entspricht eine kurze TE (<10 msec) einer geringen T2-Wichtung und eine lange TE (>60 msec) einer hohen T2-Wichtung. Dagegen sind bei einer kurzen TE kaum Spins dephasiert und es entsteht kein Bildkontrast. Bei einer langen TE dagegen, sind einige Spins schon dephasiert und andere zeigen noch ein starkes Signal, es entsteht ein deutlicher T2-gewichteter Bildkontrast (Weishaupt et al. 2009).

Möchte man also ein T1-gewichtetes Bild, so wählt man eine kurze TR und TE. Für ein T2-gewichtetes Bild sind eine lange TR und TE nötig (Weishaupt et al. 2009). Tabelle 7 zeigt die Signalintensität verschiedener Gewebe in T1- und T2-gewichteten Bildern.

Tabelle 7: Signalintensität von verschiedenen Geweben in T1- und T2-gewichteten Bildern (Weishaupt et al. 2009).

Gewebe	im T1-gewichteten Bild	im T2-gewichteten Bild
Fett	Hyperintens (hell)	Hyperintens
Wässrige Flüssigkeit	Hypointens (dunkel)	
Tumor		
Entzündung		
Muskel		
Bindegewebe		
Hämatom akut		
Hämatom subakut	Hyperintens	Hypointens
Fibröser Knorpel	Hypointens	
Hyaliner Knorpel	Hyperintens	
Kompakta Knochen	Hypointens	
Luft	Kein Signal	

Um zu einer Bildgebung zu kommen, gibt es verschiedenen Sequenzen (Weishaupt et al. 2009). Die für die vorliegende Arbeit wichtigste Sequenz ist die *Spin-Echo-Sequenz*, da diese auch Grundlage der DWI-MRT ist (Bammer 2003; Stejskal & Tanner 1965). Dabei werden die Wasserstoffprotonen durch einen schichtselektiven 90°-HF-Impuls angeregt. Danach nimmt das Signal mit T2 ab, die Vektoren der einzelnen Protonen beginnen zu dephasieren. Ist die Hälfte der gewünschten Echozeit abgelaufen (TE/2), wird ein zweiter HF-Impuls (bzw. RF für *Radiofrequenz*) mit diesmal 180° eingespielt. Dieser bewirkt, dass sich die Reihenfolge der Spins umkehrt (siehe Abbildung 5). Die vorher schnelleren laufen nun hinterher und die zuvor langsameren präzedieren an vorderster Stelle. Da die Wechselwirkungen zwischen den Spins und die Inhomogenität des Magnetfelds weiter bestehen, treffen sich die Spins nach Ablauf der gesamten Echozeit wieder in Phase und es kommt zu einem starken MR-Signal, das *Echo* (Weishaupt et al. 2009).

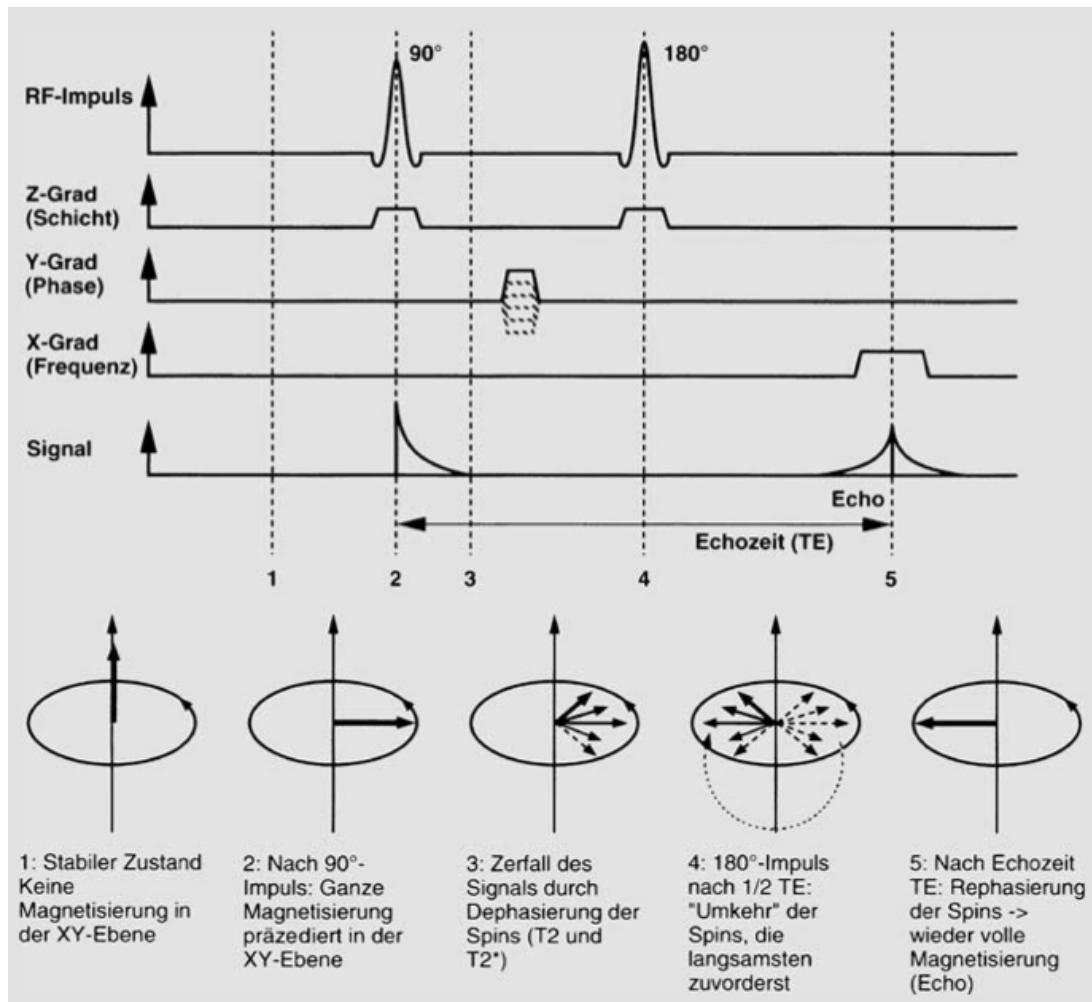


Abbildung 3: Spin-Echo-Sequenz

Ein 90° Impuls regt die Wasserstoffprotonen an, das Signal zerfällt durch Dephasierung der Spins. Ein weiterer 180°-HF-Impuls nach der Hälfte der Echozeit bewirkt die Umkehrung der Spins. Bei Ablauf der gesamten Echozeit befinden sich die Spins wieder in Phase, das Echo-Signal entsteht (Weishaupt et al. 2009).

1.2.1.2 Diffusionsgewichtete MRT

Stejskal und Tanner publizierten 1965 zum ersten Mal eine MR-Sequenz mit der die Darstellung von Diffusion in vivo möglich ist (Stejskal & Tanner 1965). Dazu modifizierten sie die oben beschriebene T2-gewichtete Spin-Echo-Sequenz, in dem sie diese um zwei symmetrische, bipolare, bewegungssensitive Gradientenpulse um den 180°-HF-Impuls ergänzten (siehe Abbildung 4). Findet keine Diffusion statt, so hebt der zweite Gradientenpuls die Phasenverschiebung des ersten Gradientenpulses auf und das MR-Signal bleibt gleich stark. Findet Diffusion statt, bleibt bei der Datenakquirierung am Ende der Echozeit eine Rest-Dephasierung bestehen und das MR-Signal wird abge-

schwächt (Heiland & Sartor 1999; Holdsworth & Bammer 2008; Koh & Collins 2007; Kwee, Takahara, Ochiai, Nievelstein & Luijten 2008; Laun et al. 2011; Mori & Barker 1999; Parker 2004; Roberts & Schwartz 2007).

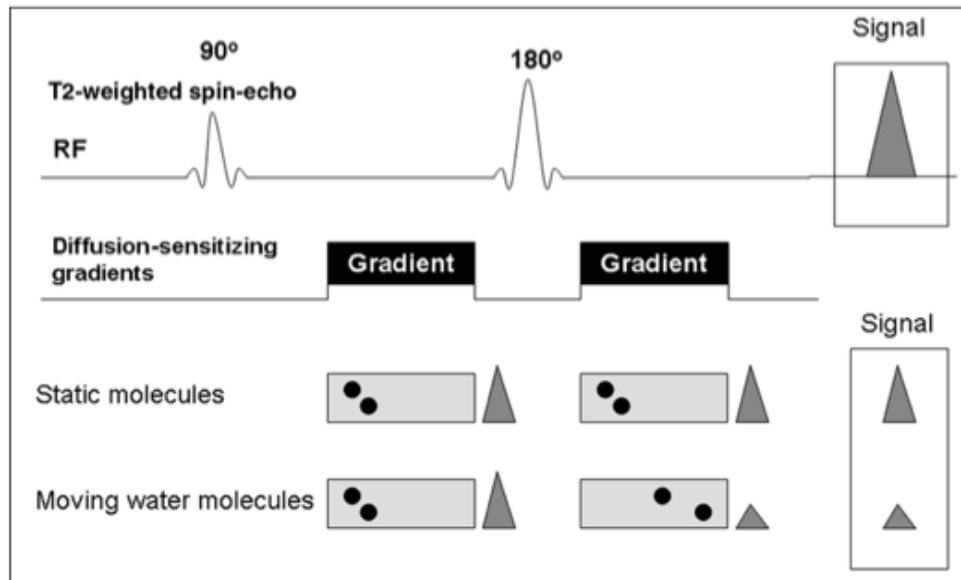


Abbildung 4: Stejskal-Tanner-Sequenz

Durch das Einführen zweier bipolarer Gradientenpulse in eine Spin-Echo-Sequenz kann Diffusion durch eine Abschwächung des MRT-Signal sichtbar gemacht werden (nähere Erläuterungen im Text; aus: Koh & Collins 2007).

Mittlerweile gibt es viele verschiedene Sequenzen, die für DWI-MRT angewendet werden können. Dabei besitzt jede ihre Vor- und Nachteile. Eine Übersicht findet sich bei Dietrich et al. (Dietrich, Biffar, Baur-Melnyk & Reiser 2010) und Bammer (Bammer 2003).

Je mehr Diffusion in der untersuchten Region stattfindet, desto schwächer wird das MR-Signal (siehe Abbildung 5). Dies lässt sich auch folgendermaßen beschreiben¹:

$$S = S_0 \exp(-b \times ADC) \quad (2)$$

¹ Da im menschlichen Gewebe die Diffusion mehr oder weniger großen Restriktionen unterliegt, ist die tatsächliche Berechnung der Signalabschwächung durch Diffusion deutlich komplizierter. Nähere Informationen finden sich bei Laun et al. (2011).

wobei S die Signalintensität bei Diffusion und S_0 die Signalintensität ohne Diffusion darstellt (Laun et al. 2011; Parker 2004; Roberts & Schwartz 2007). Der *ADC-Wert* (*apparent diffusion coefficient*) bzw. die Diffusionskonstante, ist gewebsspezifisch und beschreibt, wie stark sich die Wassermoleküle entlang des Diffusionsgradienten bewegen (Heiland & Sartor 1999; Le Bihan, Poupon, Amadon & Lethimonnier 2006; Le Bihan, Turner, Douek & Patronas 1992; Parker 2004). Im menschlichen Gewebe beträgt der *ADC-Wert* circa $1 \mu\text{m}^2/\text{ms}$ (Laun et al. 2011). b ist der sogenannte *b-Wert*, er bestimmt wie sensitiv die Sequenz für Bewegungen ist und ist abhängig von dem gyromagnetischen Verhältnis γ , der Dauer δ und Amplitude G des Gradienten und vom bestehenden Zeitintervall Δ zwischen den beiden Gradienten (Bammer 2003; Laun et al. 2011; Parker 2004; Roberts & Schwartz 2007):

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad [\text{s/mm}^2] \quad (3)$$

Formel (2) und (3) zeigen, dass die Signalabschwächung umso größer ist, je stärker und länger die angelegten Gradienten sind (desto größer wird b) und je weiter die Teilchen diffundieren (desto größer wird *ADC*).

Die Sensitivität der Bildgebung gegenüber der Diffusion kann durch die Anpassung des *b-Wertes* modelliert werden. Dabei wird meist die Amplitude des Gradienten G verändert, weniger die Dauer δ oder der Intervall zwischen den Gradienten Δ (Koh & Collins 2007). Um ein diffusionsgewichtetes Bild sinnvoll interpretieren zu können, werden Sequenzen mit mindestens zwei unterschiedlichen *b-Werten* erhoben (z.B. $b_1 = 0 \text{ s/mm}^2$ und b_2 zwischen $0 - 1000 \text{ s/mm}^2$) (Kuhnke et al. 2012; Türkbey et al. 2012; Vilanova & Barceló 2008). Niedrige *b-Werte* sind dabei sensibel für weitreichende und schnelle Bewegungen wie die des Blutflusses (Koh & Collins 2007; Koh, Takahara, Imai & Collins 2007; Vilanova & Barceló 2008). Hohe *b-Werte* sind nötig um auch geringere Diffusionsbewegungen sichtbar zu machen, da bei langsamer Diffusionsgeschwindigkeit bzw. kurzer Diffusionstrecken die graduelle Signalabschwächung mit Anstieg des *b-Wertes* größer wird (Vilanova & Barceló 2008). Koh et al. merken allerdings an, dass die Verwendung zweier *b-Werte* das wahre Signalverhalten

abdomineller Organe nur unzureichend wiedergibt (Koh, Takahara et al. 2007). Ihrer Meinung nach sollte für eine sinnvolle Analyse mindestens drei verschiedene b -Werte erhoben werden (Koh, Takahara et al. 2007).

Die Daten der DWI-MRT können sowohl qualitativ als auch quantitativ analysiert werden. Die qualitative Analyse besteht in der visuellen Beurteilung der Signalabschwächung im diffusionsgewichteten Bild, wobei sich eine relativ freie Diffusion im DWI-MRT-Bild hypointens (dunkel) und eine beschränkte Diffusion hyperintens (hell) darstellt, siehe Abbildung 5 (Boone, Taylor & Halligan 2013; Türkbey et al. 2012; Vilanova & Barceló 2008).

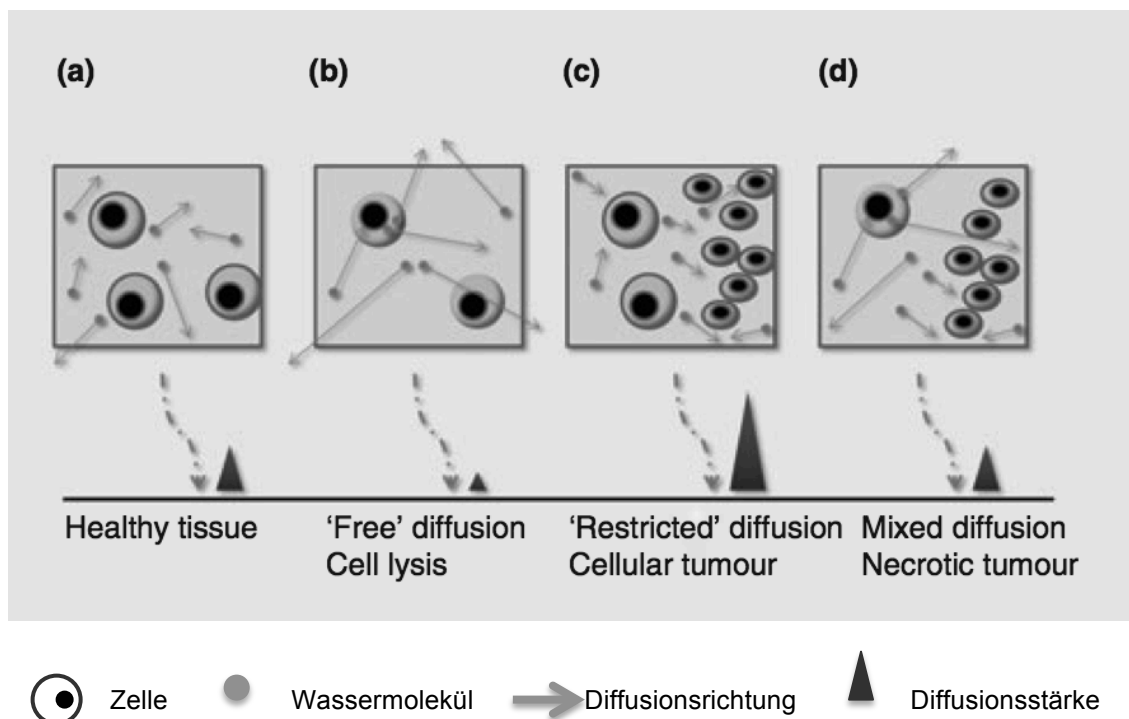


Abbildung 5: Schematische Darstellung der DWI-MRT-Signalstärke in gesundem, ödematösem und zellhaltigem Gewebe

a) In gesundem Gewebe diffundierende Wassermoleküle; b) In ödematösem Gewebe können die Wassermoleküle auf Grund geringerer Zellbarrieren eine weitere Strecke diffundieren, das DWI-MRT-Signal wird demnach geringer; c) Befinden sich innerhalb eines Voxels vermehrt Barrieren (wie z.B. Zellwände) ist die Diffusion vermindert, das DWI-MRT-Signal ist höher; d) In Tumorgewebe herrschen häufig durch ein Nebeneinander von Nekrose und Zellwachstum komplizierte Diffusionsbedingungen. Dies kann dazu führen, dass sich das DWI-MRT-Signal kaum von gesundem Gewebe unterscheidet (aus: Boone et al. 2013).

Für eine quantitative Analyse wird aus den relativen Signaländerungen jeder einzelnen Volumeneinheit (Voxel) über das erhobene Spektrum an b -Werten

eine *ADC-Map* errechnet (Koh, Takahara et al. 2007). Durch die Wahl der zur Berechnung herangezogenen *b*-Werte kann die Grundlage der beobachteten Molekülbewegung eingeschränkt werden. Errechnet man eine *ADC-Map* aus niedrigen *b*-Werten ($< 100 \text{ s/mm}^2$), so ist diese sensibel für kapillare Perfusion auf Voxelbene (Koh & Collins 2007; Koh, Takahara et al. 2007). Bezieht man nur höhere *b*-Werte ($> 100 \text{ s/mm}^2$) in die Berechnung mit ein, werden Perfusions-effekte minimiert und die sichtbare Diffusion kann sicherer auf zelluläre Vorgänge zurückgeführt werden (Koh & Collins 2007; Koh, Takahara et al. 2007). Innerhalb der *ADC-Map* ist es möglich Bereiche von Interesse (*ROI = region of interest*) zu markieren und die jeweiligen ADC-Werte zu bestimmen. Dabei ist es wichtig, dass sich Diffusion innerhalb der *ADC-Map* invers zum rein diffusionsgewichteten Bild äußert (siehe Tabelle 8): Bereiche mit hoher Diffusion stellen sich hyperintens dar (im DWI-MRT-Bild: hypointens) und Bereiche mit eingeschränkter Diffusion zeigen sich hypointens (im DWI-MRT-Bild: hyperintens) (Türkbeý et al. 2012; Vilanova & Barceló 2008).

Tabelle 8: Verhalten von DWI-MRT-Signal und ADC-Wert bei hoher und geringer Diffusion

	DWI-MRT-Signal	ADC-Wert
Diffusion ↑	↓	↑
Diffusion ↓	↑	↓

Der ADC-Wert ändert sich mit der Diffusionsfähigkeit des Gewebes. Nach Behandlung eines Tumors mittels Chemotherapie oder Radiatio kann der ADC-Wert je nach Wirkung der Therapie im Gewebe steigen oder sinken. So steigt der ADC-Wert auf Grund der Induktion von Nekrose an, während bei Zellschwellung, fibrotischen Umbauprozessen oder erneutem Tumorwachstum der ADC-Wert sinkt (siehe Abbildung 6; Patterson, Padhani & Collins 2008).

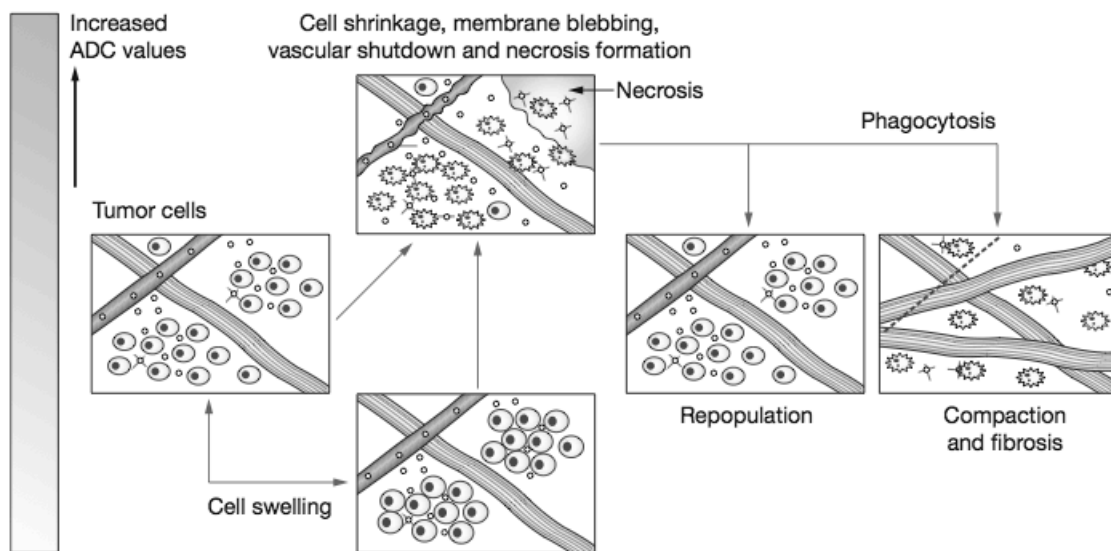


Abbildung 6: Veränderung des ADC-Werts von Tumorgewebe nach Radiochemotherapie

Durch die Therapie eines Tumors mittels Chemotherapeutika oder Bestrahlung kann der ADC-Wert kurzfristig auf Grund von Zellschwellung sinken. Durch die Induktion von Nekrose mit einhergehender Lyse der Zellen und Verminderung der Durchblutung kommt es zum Anstieg der ADC-Werte. Bei der Neuorganisation des Gewebes sinkt der ADC-Wert auf Grund der Entstehung von fibrotischem Gewebe oder des erneuten Wachstums resistenter vitaler Tumorzellen wieder ab (aus: Patterson et al. 2008).

Wie bei jedem bildgebenden Verfahren gibt es auch bei der Analyse diffusionsgewichteter Bilder einige Besonderheiten, welche beachtet werden sollten (Le Bihan et al. 2006; Malayeri et al. 2011). Zum einen muss bedacht werden, dass auf Grund der zugrundeliegenden T2w Sequenz die visuell beobachtete Signalintensität sowohl von der Diffusion der Wassermoleküle als auch von der T2-Relaxation abhängt. Helle Bildbereiche können deshalb auf Grund einer geringen Diffusion oder durch eine lange T2-Relaxationszeit des untersuchten Gewebes zustande kommen. Dieses Phänomen wird auch als *T2 shine-through* bezeichnet (Koh, Takahara et al. 2007; Malayeri et al. 2011). Um diesen Effekt zu minimieren muss die TE möglichst kurz und der *b*-Wert möglichst hoch gewählt werden (Koh, Takahara et al. 2007; Malayeri et al. 2011).

Des Weiteren ist die DWI-MRT sehr sensibel gegenüber Bewegungen. Dies ist gegenüber der Diffusionsbewegung gewollt. Allerdings reagiert das DWI-MRT auch sehr sensibel auf zum Beispiel atembedingte, kardiale oder peristaltische Bewegungen, welche das Bild maximal verfälschen können (Bammer, Holdsworth, Veldhuis & Skare 2009; Koh, Takahara et al. 2007; Malayeri et al. 2011). Gerade für die Beurteilung des gastrointestinalen Traktes sind Artefakte

auf Grund der Darmperistaltik ein Problem. Diese können durch die Anwendung von Sequenzen, welche eine sehr schnelle Bildakquirierung ermöglichen, minimiert werden (Koh, Takahara et al. 2007; Malayeri et al. 2011).

1.2.2 Entwicklungen beim Rektumkarzinom

Die DWI-MRT findet bei den verschiedensten onkologischen Entitäten zur Tumordiagnostik und -staging Anwendung (Blackledge, Leach, Collins & Koh 2011; Colagrande, Carbone, Carusi, Cova & Villari 2006; Hermans & Vandecaveye 2007; Herneth, Guccione & Bednarski 2003; Ibrahiem et al. 2012; Koh & Collins 2007; Lichy et al. 2007; Malayeri et al. 2011; Punwani 2011; Thoeny & De Keyzer 2007; Türkbey et al. 2012). In diesem Kapitel liegt der Schwerpunkt auf der Tumordetektion, Therapiemonitoring sowie der Beurteilung von Lymphknoten beim Rektumkarzinom. Eine aktuelle Übersicht findet sich bei Boone et al. (Boone et al. 2013).

1.2.2.1 Tumordetektion

Zur Anwendung der DWI-MRT beim Rektumkarzinom gibt es eine aktive Forschung. So zeigte Nasu et al. dass sich mittels SENSE-DWI-MRT² kolorektale Tumore klar von der normalen Darmwand und Fäzes unterscheiden lassen (Nasu et al. 2004). Dabei stellen sich die Tumore hyperintens (mittlerer ADC $1.05 \pm 0.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und die physiologische Darmwand und der Fäzes hypointens dar. Des Weiteren beschreiben die Autoren, dass sich bei hohen b-Werten ($b = 1000$) nur der Tumor, Dünndarm, Prostata, Vesicula seminalis, Testis und das Endometrium mit hoher Signalintensität darstellen (Nasu et al. 2004).

Die Feststellung, dass sich die DWI-MRT zur Detektion kolorektaler Karzinome eignet, unterstützen auch die Resultate von Ichikawa et al. (Ichikawa et al. 2006). Sie errechnen in einer Studie mit 33 Patienten für die Detektion kolorektaler Karzinome mittels DWI-MRT eine Sensitivität von 90,9% (30/33) und eine

² SENSE ist die Abkürzung für *sensitivity encoding* und beschreibt eine Aufnahmetechnik für diffusionsgewichtete Bilder mit sehr kurzer Akquirierungszeit und wenig Artefakten (Nasu, K., Kuroki, Y., Kuroki, S., Murakami, K., Nawano, S. & Moriyama, N. (2004). Diffusion-weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol*, 34 (10), 620-626).

Spezifität von 100% (15/15). Im Gegensatz dazu unterliegt bei Ono et al. die DWI-MRT der FDG-PET in der Genauigkeit der Tumordetektion bei kolorektalen Karzinomen (Ono et al. 2009). Die Autoren fanden eine höhere Anzahl falsch-negativer Ergebnisse bei der DWI-MRT. Diese führen sie vor allem auf Bildartefakte durch Gas und Fäzes zurück (Ono et al. 2009). Auch Shinya et al. fanden in der Diagnostik kolorektaler Karzinome in frühen Krankheitsstadien keinen Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit zwischen DWI-MRT und CT (Shinya et al. 2009). In fortgeschrittenen Stadien konnten die Autoren allerdings eine bessere Sensitivität für die DWI-MRT ermitteln (Shinya et al. 2009).

Die diagnostische Genauigkeit der DWI-MRT speziell beim Rektumkarzinom ist Thema bei Hosonuma et al. (Hosonuma et al. 2006). Die Autoren finden eine Sensitivität von 100% (15/15) und eine Spezifität von 65% (13/20). Auch hier stellt sich der Tumor als Struktur mit hoher Signalintensität dar (mittlerer ADC $1.194 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; Hosonuma et al. 2006). Rao et al. untersuchten, in wie fern sich die diagnostische Genauigkeit für die Detektion von Rektumkarzinomen von T2-gewichteten Bildern durch die Hinzunahme von diffusionsgewichteten Bildern verändert (Rao et al. 2008). Die Autoren können zeigen, dass sich die diagnostische Genauigkeit durch die Hinzunahme der diffusionsgewichteten MRT deutlich steigert (Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW entsprechend für T2w-MRT 83,3%/90%/93,8%/70% und für T2w+DWI-MRT 94,5%/97,5%/98,9%/88,7%; $p < 0.05$). Im Gegensatz dazu können Feng et al. keinen signifikanten Unterschied in der diagnostischen Genauigkeit, Sensitivität und Spezifität zwischen DWI-MRT und T2w-MRT-Bildern zur Diagnostik des T-Stadiums beschreiben (Feng, Yan, Zhu & Xu 2013).

Des Weiteren kann mittels des ADC-Wertes zwischen normaler Darmschleimhaut, chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) und einem Karzinom unterschieden werden. Kilickesmez et al. zeigen, dass Karzinome (mittlerer ADC $0.97 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) deutlich niedrigere ADC Werte haben als chronisch entzündliche Darmerkrankungen (CED; mittlerer ADC $1.37 \pm 0.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) und normale Darmschleimhaut (mittlerer ADC $1.47 \pm 0.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), wobei nur der Unterschied zwischen den ADC-Werte der Karzinome und der CED bzw. der normalen Schleimhaut statistisch signifikant ist ($p < 0.01$; Kilickesmez et al. 2009). Mit einem Schwellen-ADC-Wert von $1.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

können die Autoren eine Sensitivität und Spezifität von 93,3%, ein PPW von 87,5% und ein NPW von 96,5% errechnen (ebd.).

Zudem lässt sich über den ADC-Wert auch eine Aussage über die zugrunde liegende Histologie und die Tumoraggressivität machen. So beschreiben Nasu et al. dass sich mittels DWI-MRT und ADC-Werten zwischen Adenokarzinomen und muzinösen Karzinomen differenzieren lässt (Nasu, Kuroki & Minami 2012). Dabei zeigen muzinöse Karzinome auf Grund ihrer geringeren Zelldichte eine höhere Diffusion und somit einen statistisch signifikant höheren ADC Wert als Adenokarzinome (mittlerer ADC $1.49 \pm 0.34 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $0.80 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.001$). Zusätzlich können Curvo-Semedo et al. an einer Gruppe von 50 Patienten mit Rektumkarzinom zeigen, dass innerhalb der Karzinome ein niedriger ADC-Wert signifikant mit einem ungünstigen Tumorprofil korreliert (Curvo-Semedo et al. 2012). So ist der ADC signifikant niedriger bei einer vorliegenden Invasion der mesorektalen Faszie (MRF) (mittlerer ADC bei freier MRF $1.099 \pm 0.169 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, mittlerer ADC bei befallener MRF $0.991 \pm 0.113 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.013$), einem positivem Lymphknotenstatus (mittlerer ADC bei pN0 $1.148 \pm 0.159 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, mittlerer ADC bei pN+ $1.028 \pm 0.149 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.011$) und für Tumore mit einem schlechteren Differenzierungsgrad in der Histologie (mittlerer ADC bei guter Differenzierung $1.316 \pm 0.016 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, mittlerer ADC bei moderater - schlechter Differenzierung $0.981 \pm 0.117 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.025$; Curvo-Semedo et al. 2012).

1.2.2.2 Therapieansprechen und Rezidivdiagnostik

Ein sehr großer Teil der Forschung zur DWI-MRT beim Rektumkarzinom beschäftigt sich mit der Frage, ob diese Bildgebung helfen kann das Therapieansprechen auf eine neoadjuvant durchgeführte Radiochemotherapie (RCT) vorherzusagen. Diese Frage ist insofern relevant, da ca. 8-24% aller Patienten nach RCT histologisch keinen Tumor mehr aufweisen (Maas et al. 2010) und diese Patientengruppe eventuell keine operative Therapie mehr benötigt (Lambregts, Maas, Bakers et al. 2011; Lambregts, Vandecaveye et al. 2011). Die ersten Untersuchungen dazu stammen von Dzik-Jurasz et al. (Dzik-Jurasz et al. 2002) und der Arbeitsgruppe um Patrick Hein (Hein, Kremser, Judmaier, Griebel, Pfeiffer et al. 2003; Hein, Kremser, Judmaier, Griebel, Rudisch et al.

2003). Sie konnten zeigen, dass der ADC-Wert mit zunehmender Behandlungsdauer sinkt (Hein, Kremser, Judmaier, Griebel, Pfeiffer et al. 2003). Diese zunehmende Einschränkung der Diffusion ist auch schon im frühen Behandlungsverlauf (nach Woche 2, 3 und 4) zu beobachten und ist laut den Autoren auf die strahleninduzierte Fibrose zurückzuführen (Hein, Kremser, Judmaier, Griebel, Pfeiffer et al. 2003). Zusätzlich konnten sie in einer weiteren Studie an 16 Patienten zeigen, dass der mittlere ADC-Wert des Tumors von Patienten mit späterer kompletter Remission (*CR = complete responder*) schon vor der Durchführung der neoadjuvanten Therapie signifikant niedriger war (mittlerer ADC $0.476 \pm 0.114 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), als bei Patienten die keine Remission aufwiesen (*nonCR = non complete responder*) (mittlerer ADC $0.703 \pm 0.085 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.001$). Eine Erklärung finden die Autoren darin, dass Nekroseareale mit erhöhten ADC-Werten einhergehen, diese aber auf Grund des geringen Sauerstoffgehaltes weniger sensibel für die RCT sind (Hein, Kremser, Judmaier, Griebel, Rudisch et al. 2003). Diesen initial niedrigeren ADC-Wert bei Patienten mit CR beschreiben auch schon Dzik-Jurasz et al. (Dzik-Jurasz et al. 2002). Im Gegensatz zu Hein et al. (Hein, Kremser, Judmaier, Griebel, Pfeiffer et al. 2003) beschreiben sie allerdings den Anstieg der ADC-Werte nach der Radiotherapie, nach einem initialen Abfall nach Chemotherapie, und beschreiben so erhöhte ADC-Wert unabhängig vom Therapieansprechen nach abgeschlossener RCT (Dzik-Jurasz et al. 2002). Sie postulieren, dass der mittlere ADC-Wert als Surrogatmarker für Tumornekrose fungiert (Dzik-Jurasz et al. 2002). Die nachfolgenden Studien stützen die Aussage der steigenden ADC-Werte nach RCT unabhängig von Ansprechen auf die Therapie (Barbaro et al. 2012; Cai et al. 2013; Genovesi et al. 2013; Ha, Kim, Yu, Park & Ha 2013; Intven, Reerink, & Philippens 2013; Ippolito et al. 2012; Jung et al. 2012; S. H. Kim et al. 2009; S. H. Kim, Lee, Lee, Han & Choi 2011; Y. C. Kim et al. 2011; Musio et al. 2013; Sun et al. 2010). Die Studien unterscheiden sich aber erheblich in ihrer Aussage, ob die DWI-MRT eine Voraussage zum Therapieverhalten leisten kann. Einige Studien bestätigen, dass Patienten mit einer kompletten Tumorremission signifikant niedrigere ADC-Werte vor der RCT aufweisen (Intven et al. 2013; Jung et al. 2012; Lambrecht et al. 2010; Lambrecht et al. 2012; Sun et al. 2010). Andere Autoren konnten dies nicht bestätigen und fanden keinen signifi-

kanten Unterschied in den prä-RCT-ADC-Werten zwischen CR- und nonCR-Gruppe (Curvo-Semedo et al. 2011; Ha et al. 2013; Ippolito et al. 2012; Y. C. Kim et al. 2011; Musio et al. 2013). Bei Barbaro et al. korrelierte ein erniedrigter ADC- Wert vor der RCT sogar positiv mit Tumorresiduen und extramuraler Gefäßinfiltration sowie einem positivem Lymphknotenstatus (Barbaro et al. 2012). Auch Elmi et al. beschreiben einen signifikanten Zusammenhang zwischen niedrigem Prä-ADC-Wert und schlechtem Therapieansprechen (Elmi et al. 2013).

In einigen Studien wird neben dem prä-CRT-ADC-Wert auch die ADC-Wert Änderung über die Zeit (Δ ADC) untersucht. So zeigen z.B. Intven et al. in einer Studie mit 59 Patienten, dass die Δ ADC bei kompletter Remission deutlich höher lag als bei Therapieversagern (mittlerer Δ ADC von CR 49,9% vs. nonCR 24,7%; $p < 0.001$; Intven et al. 2013). Dieser Anstieg der ADC-Werte über die Zeit ist mit den Ergebnissen von Genovesi et al. (Genovesi et al. 2013), Jung et al. (Jung et al. 2012), Musio et al. (Musio et al. 2013), Lambrecht et al. (Lambrecht et al. 2012), Barbaro et al. (Barbaro et al. 2012), Kim et al. (Y. C. Kim et al. 2011) und Sun et al. (Sun et al. 2010) vergleichbar. Cai et al. betonen, dass sich ein Therapieansprechen durch RCT vor allem auf Grund eines signifikanten Anstiegs der ADC-Werte innerhalb der zweiten Woche der RCT im Vergleich zu den prätherapeutischen Werten zeigt (Cai et al. 2013). Diese signifikante ADC-Wert-Erhöhung konnten die Autoren nur bei Patienten mit guter Tumorregression und einer Verringerung des T-Stadiums nach RCT beobachten (Cai et al. 2013).

Andere Untersuchungen beschäftigen sich mit dem Voraussagewert der ADC-Messung nach durchgeführter RCT. So zeigt die Arbeitsgruppe um Seung Ho Kim, dass sich die post-RCT-ADC-Werte zwischen CR und nonCR signifikant unterscheiden (S. H. Kim et al. 2009; S. H. Kim et al. 2011). Ihrer Meinung nach ist dieser Parameter allein aussagefähig genug, um eine komplette Remission zu detektieren (S. H. Kim et al. 2011). Auch Ha et al. beobachten einen signifikant höheren post-ADC-Wert der CR gegenüber der nonCR-Gruppe (mittlerer post-ADC CR $1.33 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und mittlerer post-ADC nonCR $1.13 \pm 0.32 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.001$; Ha et al. 2013). Andere Autoren können jedoch

keinen signifikanten Unterschied der post-ADC-Werte zwischen den beiden Gruppen beschreiben (Curvo-Semedo et al. 2011; Engin et al. 2012).

Lambrecht et al. vergleichen die diagnostische Genauigkeit zur Vorhersage kompletter Tumorremission nach RCT der FDG-PET-CT und der DWI-MRT (Lambrecht et al. 2010). Dabei konnte die Kombination beider Verfahren bessere diagnostische Werte erreichen als die DWI-MRT oder die FDG-PET-CT alleine (Sensitivität/Spezifität entsprechend für DWI-MRT+FDG-PET-CT 100%/94%, DWI-MRT 100%/87,5% und FDG-PET-CT 100%/75%; Lambrecht et al. 2010). Die diagnostische Genauigkeit zur Detektion von *complete responder* durch T2w-MRT im Vergleich zur Kombination aus T2w-MRT und DWI-MRT untersuchen Lambregts et al. (Lambregts, Vandecaveye et al. 2011). Dabei beschreiben die Autoren, dass die Hinzunahme der DWI-MRT vor allem die Sensitivität verbesserte und somit die Rate an falsch negativen Ergebnissen verringern konnte (Sensitivität/Spezifität entsprechend für T2w-MRT 0-40%/89-98% und für T2w-MRT+DWI-MRT 52-64%/89-98%). Die Autoren schlussfolgern, dass die DWI-MRT vor allem für in der Diagnostik von Rektumkarzinomen nach RCT weniger geübte Untersucher sehr hilfreich in Kombination mit der T2w-MRT ist (Lambregts, Vandecaveye et al. 2011).

Einen Methodenvergleich zur diagnostischen Genauigkeit der Tumordetektion nach RCT beschreiben auch Song et al. (Song et al. 2012). Sie verglichen T2w-MRT, T2w-MRT+DWI-MRT und PET-CT. Dabei zeigt sich, dass die Kombination aus T2w-MRT und DWI-MRT den anderen Methoden in der Sensitivität klar überlegen ist (Sensitivität entsprechend für T2w-MRT+DWI-MRT 94,5%, T2w-MRT 70,5%, PET-CT 43%; $p = <0.05$). Die Spezifität der verschiedenen Methoden unterscheidet sich nicht signifikant (Song et al. 2012). Ähnliche Ergebnisse finden sich bei Sassen et al. (Sassen et al. 2013). Die Autoren beschreiben eine Zunahme der Übereinstimmung zwischen den einzelnen Untersuchern nach Zunahme von diffusionsgewichteten Sequenzen für die Selektion von *complete responder*. Die diagnostische Genauigkeit wurde durch die Hinzunahme der DWI-MRT allerdings nur für den geübten Untersucher signifikant verbessert (Sassen et al. 2013).

Auch bei der Beurteilung der mesorektalen Faszie nach RCT kann die Kombination aus DWI-MRT+ T2w-MRT eine signifikant höhere diagnostische Genau-

igkeit gegenüber der T2w-MRT erzielen. So ermitteln Park et al. für die Kombination aus T2w-MRT+DWI-MRT eine Sensitivität von 95,5%, eine Spezifität von 79%, ein PPW von 95,5% und ein NPW von 86,5% (für T2w-MRT alleine entsprechend 44%/83,5%/88%/37,5%; Park, Kim, Lee, Jang & Rhim 2011).

Zwei neue Meta-Analysen zum diagnostischen Wertigkeit der MRT und DWI-MRT zum Re-Staging nach RCT bei fortgeschrittenem Rektumkarzinom zeigen unterschiedliche Ergebnisse. Während Wu et al. keine signifikante Verbesserung in Sensitivität und Spezifität durch die Hinzunahme diffusionsgewichteter Sequenzen beobachten können (Wu et al. 2013), beschreiben van der Paardt et al. eine signifikante Verbesserung der Sensitivität ($p = 0.01$; van der Paardt, Zagers, Beets-Tan, Stoker & Bipat 2013).

Die diagnostische Genauigkeit der T2w-MRT im Vergleich zur Kombination T2w-MRT+DWI-MRT für das Erkennen von Rezidiven wurde von Lambregts et al. untersucht (Lambregts, Cappendijk, Maas, Beets & Beets-Tan 2011). Die Autoren zeigen, dass sich die diagnostische Genauigkeit durch die Hinzunahme der DWI-MRT verbessert, allerdings sind die Unterschiede nicht signifikant (Untersucher 1: Sensitivität 100%/Spezifität 83% für T2w-MRT, und entsprechend für T2w-MRT+DWI-MRT 100%/91%; Untersucher 2 entsprechend für T2w-MRT 84%/74% und für T2w-MRT+DWI-MRT 89%/83%). Jedoch erhöhte sich die Untersucherübereinstimmung durch die Hinzunahme der DWI-MRT deutlich (Lambregts, Cappendijk et al. 2011).

Elmi et al. untersuchen unter anderem prognostische Marker (T-/N-Stadium, CEA-Level, Histopathologische Differenzierung, Gefäßinvasion, Chirurgische Resektionsgrenze und ADC) für die Vorhersage von Lokalrezidiven bei fortgeschrittenem Rektumkarzinom nach neoadjuvanter RCT (Elmi et al. 2013). Dabei zeigt sich allein der prätherapeutische ADC-Wert als signifikanter prognostischer Marker für die Vorhersage von Lokalrezidiven (Elmi et al. 2013).

1.2.2.3 Lymphknotenstatus

Auch zur Beurteilung des Lymphknotenstatus gibt es Untersuchungen. Yasui et al. zeigen in ihrer Studie mit 46 an kolorektalen Karzinomen erkrankten Patienten, dass der mittlere ADC für metastatische Lymphknoten signifikant geringer

ist (mittlerer ADC $1.36 \pm 0.42 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), als bei benignen Lymphknoten (mittlerer ADC $1.85 \pm 0.53 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.001$; Yasui, Sato & Kamada 2009). Im Schnitt sind die metastatischen Lymphknoten dabei $10.2 \pm 4 \text{ mm}$ groß. Zudem berechnen sie das LN/T-Ratio (Lymphknoten ADC/ Primärtumor ADC). Auch dieses ist signifikant niedriger für metastatische Lymphknoten (mittleres LN/T-Ratio $1.41 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) verglichen mit dem benignen Lymphknoten (mittleres LN/T-Ratio $1.59 \pm 0.73 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.005$). In ihrer Studie zeigt das LN/T-Ratio mit einem cut-off Wert von $1.495 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ die beste diagnostische Genauigkeit für die Detektion von Lymphknotenmetastasen mit einer Sensitivität von 76,6%, einer Spezifität von 80,2%, einem PPW 77,6% und einem NPW von 79,3% gegenüber dem ADC-Wert (entsprechend 75,4%, 74,5%, 68,4%, 80,5%) und der Größe (entsprechend 61,5%, 75,5%, 84,2%, 48%) (Yasui et al. 2009). Auch Zhuang et al. konnten einen signifikant niedrigeren ADC-Wert für Lymphknotenmetastasen gegenüber benignen Lymphknoten beobachten (mittlerer ADC $0.86 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ gegenüber $0.94 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.01$; Zhuang et al. 2011). Bei einem Schwellenwert von ADC $1.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zeigt sich eine Sensitivität und Spezifität von 93,8% und 30,2%. Gerade wegen der geringen Spezifität postulieren die Autoren, dass die DWI-MRT für eine genaue und sichere Lymphknotenbeurteilung alleine nicht ausreichend ist und zum Beispiel durch die Beurteilung des Lymphknotendurchmessers ergänzt werden sollte (Zhuang et al. 2011). Diese Ergebnisse werden von Cho et al. im Hinblick auf die mittleren ADC-Werte von metastatischen und benignen Lymphknoten bestätigt (mittlerer ADC $0.9 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $1.1 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $p < 0.0001$; Cho et al. 2013). Allerdings berechnen die Autoren mit einem ADC-Schwellenwert $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine niedrigere Sensitivität von 78% bei einer höheren Spezifität von 67% (Cho et al. 2013).

Die bisher dargestellten Ergebnisse stehen im Einklang zu der Studie von Kim et al. zu Lymphknotenmetastasen beim Rektumkarzinom im Hasenmodell (S. H. Kim et al. 2012). Dabei konnten die Autoren zeigen, dass metastatische Lymphknoten einen deutlich niedrigeren ADC Wert aufweisen (mittlerer ADC $0.96 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) als benigne Lymphknoten (mittlerer ADC $1.51 \pm 0.36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.0001$). Mit einem Schwellen- ADC-Wert von $1.12 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ lässt sich eine Sensitivität und Spezifität von 88%, ein PPW von 85%

und ein NPW von 95% ermitteln. Die Autoren weisen aber daraufhin, dass sowohl maligne als auch benigne Lymphknoten hohe Signalintensitäten in der DWI-MRT aufweisen können und diese Methode alleine ihrer Meinung nach Lymphknoten nicht suffizient differenzieren kann (S. H. Kim et al. 2012).

Die Ergebnisse einer aktuellen Studie von Heijnen et al. können die früheren Ergebnisse nicht reproduzieren (Heijnen et al. 2013). Zwar zeigt sich ein niedriger ADC-Wert für metastatische im Vergleich zu benignen Lymphknoten (mittlerer ADC $1.04 \pm 0.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $1.15 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.1$), dieser Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant. Die Autoren berechnen neben dem ADC der Lymphknoten (ADC_{LN}) zudem den ADC-Wert der Lymphknoten in Relation zum mittleren ADC-Wert des Tumors (ADC_{rel}). Laut ihren Berechnung ist diese Vorgehen genauer als der alleinige ADC-Wert des Lymphknoten und es können so bei einem Schwellenwert von ADC $1.07 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von 75%/61%/20%/95% erreicht werden. Allerdings ist diese Verbesserung gegenüber den mittels ADC_{LN} errechneten prognostische Werten nicht statistisch signifikant (Heijnen et al. 2013).

Ein Methodenvergleich zur diagnostischen Genauigkeit der Detektion von Lymphknotenmetastasen bei kolorektalen Karzinomen untersuchen Ono et al. (Ono et al. 2009). Sie fanden eine Überlegenheit der DWI-MRT gegenüber dem FDG-PET (Sensitivität/Spezifität entsprechend für DWI-MRT 80%/76,9% und für FDG-PET 30%/100%; Ono et al. 2009). Die diagnostische Genauigkeit der DWI-MRT im Vergleich zur CT für die Detektion rektaler Lymphknotenmetastasen untersuchen Mizukami et al. (Mizukami et al. 2011). Sie können eine klare Überlegenheit der DWI-MRT (Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW entsprechend 97%/81%/52%/99%) gegenüber der CT feststellen (entsprechend 86%/80%/48%/96%/81%). Vor allem der sehr hohe NPW von 99% ist nach Meinung der Autoren im klinischen Alltag hilfreich. So ist für Patienten mit einem T1/T2-Tumor ohne auffällige Lymphknoten in der DWI-MRT ihrer Meinung nach eine chirurgische Therapie ausreichend (Mizukami et al. 2011). Allerdings fanden die Autoren viele falsch-positive Lymphknoten in der DWI-MRT (16%; 197/1250). Diese zeigen in der Histologie unspezifische reaktive Veränderungen.

gen, wie z.B. Zellschwellung. Diese falsch negativen Ergebnisse führen zur Überdiagnostik und dadurch zu Übertherapie (Mizukami et al. 2011).

Auch metastatische Lymphknoten ändern ihr Signalverhalten in der DWI-MRT nach durchgeführter RCT. In ihrer Studie zeigen Lambregts et al., dass der mittlere ADC-Wert metastatischer Lymphknoten nach RCT höher (mittlerer ADC $1.43 \pm 0.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) als der benigner Lymphknoten liegt (mittlerer ADC $1.19 \pm 0.27 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p < 0.001$; Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011). Dies liegt nach Meinung der Autoren an der durch die RCT verursachte Nekrose. Allerdings fanden sie auch Lymphknotenmetastasen mit weitestgehend erhaltener lymphogener Struktur ohne Nekrose. Diese unterschieden sich in ihrem mittleren ADC-Wert von $1.16 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ nicht von dem der benignen Lymphknoten (siehe oben). Des Weiteren haben die Autoren den diagnostischen Wert von T2-gewichtetem MRT, DWI-MRT und T2w+DWI-MRT untersucht. Dabei fanden sie heraus, dass durch die DWI-MRT deutlich mehr Lymphknoten visuell entdeckt werden. Allerdings kann die DWI-MRT alleine, auf Grund der ADC-Wert Überschneidungen der malignen und benignen Lymphknoten, nach Meinung der Autoren nicht suffizient zwischen diesen differenzieren und ist deshalb nur in der Verbindung mit der T2-gewichteten MRT zur Detektion von Lymphknotenmetastasen nach CRT geeignet (Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011).

1.2.2.4 Hepatische Fernmetastasierung

In der Diagnostik von Leberläsionen hat die DWI-MRT schon eine festen Stellenwert (Chiaradia et al. 2011). Auch bei der Detektion von Lebermetastasen bei kolorektalen Karzinomen gewinnt diese Bildgebung immer mehr an Bedeutung. Scurr et al. können zeigen, dass sich Lebermetastasen beim Rektumkarzinom in der DWI-MRT in drei verschiedenen Signalmustern darstellen (Scurr et al. 2012). Am häufigsten ist eine Signalerhöhung in der Außenzone zu beobachten. Die zentrale Signalabschwächung entspricht dabei histologisch einer zentralen Nekrose der Metastase (Scurr et al. 2012). Diese Beobachtung unterstützt die Ergebnisse von Koh et al. (Koh et al. 2006). Die Autoren berichten über einen signifikant höheren ADC-Wert kolorektaler Lebermetastasen (middle-

rer ADC $1.36 \pm 0.52 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) gegenüber physiologischem Lebergewebe (mittlerer ADC $1.04 \pm 0.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.0001$). Auch sie sehen die erhöhte Diffusion durch die zentrale Nekrose der Metastasen begründet (Koh, Scurr et al. 2006).

Heijmen et al. berichten einen mittleren ADC-Wert kolorektaler Lebermetastasen von $1.17 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (Heijmen et al. 2013). Dieser ADC-Wert ließ sich außerdem sehr gut in kurz drauf folgenden Untersuchungen reproduzieren (Heijmen et al. 2013). Die Autoren assoziieren vitales Metastasengewebe mit einem erniedrigten ADC und nekrotisches Metastasengewebe mit einer Erhöhung desselben. Dies spiegelt sich auch in ihren Ergebnissen wider, dass der ADC-Wert von Metastasen, welche den antiapoptotischen Biomarker BCL-2 exprimieren, niedriger ist, als der ADC-Wert von Metastasen ohne Apoptosehemmer (Heijmen et al. 2013). Zusätzlich können die Autoren zeigen, dass der Proliferationsmarker Ki-67 umso mehr in den Lebermetastasen nachweisbar war je höher deren Zelldichte war. Dies spiegelt sich wiederum in einer negativen Korrelation zum ADC-Wert wider: Je niedriger der ADC, also je größer die Zelldichte und eingeschränkter die Diffusion, desto mehr Ki-67 konnte nachgewiesen werden (Heijmen et al. 2013).

Auch zur diagnostischen Genauigkeit der DWI-MRT zur Detektion von Lebermetastasen gibt es einige Untersuchungen. So zeigten Koh et al., dass die Kombination aus DWI-MRT und einer MNDPDP-MRT³ vor allem in der Sensitivität den Untersuchungen alleine überlegen ist (Sensitivität/Spezifität entsprechend für Kombination 92.2%/97%, DWI-MRT 78,3%/95%, und MNDPDP-MRT 81.3%/98%; Koh, Brown et al. 2008). Diese Ergebnisse können durch die Untersuchung von Muhi et al. gestützt werden (Muhi et al. 2010). Die Autoren verglichen die diagnostische Genauigkeit der ERS, Kontrastmittel gestützter CT, SPIO-MRT⁴ und der Kombination aus SPIO- und DWI-MRT für die Detektion kolorektaler Lebermetastasen. Sie konnten vor allem für Leberläsionen mit einer Größe unter einem Zentimeter eine Überlegenheit der Kombination aus SPIO- und DWI-MRT zeigen (Muhi et al. 2010). Auch Eiber et al. zeigen, dass

³ MNDPDP steht für *Mangfodipirtrisodium*, ein leberspezifisches Kontrastmittel.

⁴ SPIO = *superparamagnetisches Eisenoxid*, ein leberspezifisches Kontrastmittel, welches sich in die Kupferzellen der Leber einlagert (Muhi et al. 2010).

die diagnostische Genauigkeit der DWI-MRT gegenüber der CT zur Detektion rektaler Lebermetastasen genauer ist (Sensitivität DWI-MRT 87,4% vs. CT 67,7%; Eiber et al. 2012). Dies gelte vor allem für Läsionen unter einem Zentimeter (Eiber et al. 2012).

Auch die ADC-Werte kolorektaler Lebermetastasen steigen signifikant nach durchgeführter RCT (Heijmen et al., 2013; Koh et al. 2007). Koh et al. berichten zusätzlich, dass *complete responder* vor der RCT signifikant niedrigere ADC-Werte aufweisen als Therapieversager (mittlerer ADC $1.15 \pm 0.28 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.93 \pm 0.58 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.025$; Koh, Scurr et al. 2007). Bei einem cut-off ADC-Wert von $1.69 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ können sie eine Sensitivität von 60% und eine Spezifität von 100% für die Detektion von fehlendem Therapieansprechen ermitteln (Koh, Scurr et al. 2007). Die diagnostische Genauigkeit zur Detektion von Lebermetastasen nach Chemotherapie von DWI-MRT und Gd-EOB-DTPA-MRT⁵ untersuchen Macera et al. (Macera et al. 2013). Die Autoren zeigen, dass sich die diagnostischen Genauigkeit und Sensitivität signifikant erhöht, wenn die bildgebenden Verfahren kombiniert werden (Genauigkeit/Sensitivität für DWI-MRT 65,1%/60,4%, Gd-EOB-DTPA-MRT 76,5%/73,6% und für die Kombination 89,2%/91%; $p < 0.0001$). Dabei sehen die Autoren die Stärke der DWI-MRT vor allem in der Detektion kleiner Läsionen und befürworten die routinemäßige Kombination der beiden Verfahren vor allem bei Patienten mit kleinen Läsionen und vorangegangener Chemotherapie (Macera et al. 2013).

Abschließend muss darauf hingewiesen werden, dass bei allen Studien zur DWI-MRT beim Rektumkarzinom, welche ADC-Werte messen, immer auf die Messtechnik geachtet werden sollte. So zeigten Lambregts et al., dass die Größe und die Positionierung der ROI's beim Rektumkarzinom einen starken Einfluss auf die ADC-Werte nimmt (Lambregts, Beets, Maas, Curvo-Semedo et al. 2011). Am besten reproduzierbar zeigen sich dabei ADC-Werte, welche aus dem gesamten Tumolvolumen berechnet werden, im Vergleich zur Berechnung aus einer Schnittebene oder aus einzelnen kleinen Tumorabschnitten. Des Wei-

⁵ Gd-EOB-DTPA ist ein leberspezifisches Kontrastmittel auf Basis von *Gadoxetsäure-Dinatrium* (Macera et al. 2013).

teren zeigen sie, dass sich die Übereinstimmung der ADC-Werte zwischen verschiedenen Untersuchern nach einer durchgemachten Radiochemotherapie (RCT) deutlich verschlechtert (Lambregts, Beets, Maas, Curvo-Semedo et al. 2011).

1.3 Fragestellung der Arbeit

Um eine fundierte und erfolgreiche Therapie des Rektumkarzinoms planen zu können, ist die Beurteilung der Lymphknoten ein essentieller Bestandteil (Beets-Tan 2013; Beets-Tan & Beets 2011; Rödel et al. 2011; Schmiegel 2008; Schäfer et al. 2007). Wie im Grundlagenteil ausführlich erläutert, ist dies mit den bisherigen Methoden zur Zeit noch nicht zufriedenstellend möglich. Neue Methoden müssen entwickelt und geprüft werden, um die Beurteilung von Lymphknoten sicherer zu machen (Koh, Brown et al. 2006). Bisher setzen sich wenige Studien mit der Bestimmung des Lymphknotenstatus mittels DWI-MRT auseinander. Zudem wurden alle Studien an einer geringen Studienpopulation (n=21-46) durchgeführt (Cho et al. 2013; Heijnen et al. 2013; S. H. Kim et al. 2012; Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011; Yasui et al. 2009; Zhuang et al. 2011).

Die vorliegende Dissertation entstand im Rahmen der laufenden Studie „StaRdusT - Staging des Rektumkarzinoms in der MRT mit Hilfe von diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen“. Diese Studie möchte prüfen, ob mittels diffusionsgewichteter MRT-Messung ein exakteres Staging bei Rektumkarzinomen erzielt werden kann. Dafür sollen insgesamt 494 Patienten an mehreren Darmkrebszentren in Hessen (Marburg, Fulda, Wetzlar, Hanau, Kassel) untersucht werden.

Die vorliegende Arbeit präsentiert erste Ergebnisse zu 17 Patienten aus dem Universitätsklinikum Marburg und beschäftigt sich mit der Frage, ob die diffusionsgewichtete MRT eine exaktere Voraussage über die Malignität eines Lymphknotens und damit über das N-Stadium des Tumors machen kann.

Dabei lautet die Nullhypothese:

Die Verwendung von diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen zeigt keine Änderung der Genauigkeit zur Beurteilung von Lymphknotenbeteiligung in der MRT.

Die Alternativhypothese lautet:

Die Genauigkeit der Beurteilung von Lymphknotenbeteiligung bei Patienten mit Rektumkarzinom in der MRT wird durch Verwendung von diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen verändert.

Im folgenden Teil der Arbeit werden Material und Methode vorgestellt, die Ergebnisse beschrieben und anschließend diskutiert.

2 Material & Methode

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission des Fachbereichs Humanmedizin der Philipps-Universität Marburg (Az.: Studie 106/11) genehmigt. Alle Patienten wurden studienbezogen aufgeklärt und willigten schriftlich in die Teilnahme der Studie und die wissenschaftliche Auswertung ihrer Daten ein.

2.1 Patienten

Zwischen Oktober 2011 und Juli 2012 wurden insgesamt 17 Patienten (11 Männer und 6 Frauen; mittleres Alter 69 ± 13 Jahre) in die Studie aufgenommen. Diese erfüllten die untenstehenden Einschlusskriterien, es lagen keine Ausschlusskriterien vor und die Patienten legten ein schriftliches Einverständnis ab.

Die Einschlusskriterien waren:

- (1) Alter ≥ 18 Jahre
- (2) Vorliegen eines histologisch gesicherten Rektumkarzinoms
- (3) Indikation zur chirurgischen Intervention mit oder ohne neoadjuvante Therapie
- (4) Durchführbarkeit eines mit diffusionsgewichteten Sequenzen gefahrenen MRTs als primäres diagnostisches bildgebendes Verfahren
- (5) Durchführbarkeit der Bildgebung mittels des MRT-Geräts MAGNETOM® Espree (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland)

Die Ausschlusskriterien beinhalten die allgemeinen MRT-Ausschlusskriterien:

- Herzschrittmacher
- Implantate, Metallsplitter und Gefäßclips aus ferromagnetischem Material

- Niereninsuffizienz mit einer Glomerulären Filtrationsrate (GFR) unter 30 ml/min
- Allergie gegen Kontrastmittel
- Klaustrophobie
- Fehlende Lagerungsmöglichkeit auf Grund von Schmerzen oder anatomischen Gegebenheiten

2.3 Ablauf

Zum Studiendesign passende Patienten werden von den behandelnden Ärzten der Allgemeinchirurgie (Ein-/Ausschlusskriterien siehe Punkt 2.2) in die Studie integriert. Innerhalb von sieben Tagen vor der Operation sollen alle Patienten eine MRT-Standarduntersuchung nach dem MERCURY Protokoll (siehe Punkt 2.4 und Anhang A) sowie zusätzliche diffusionsgewichtete MRT-Sequenzen bekommen. Die Auswertung der MRT-Sequenzen erfolgt mit Hilfe von zwei Radiologen mit mehrjähriger Erfahrung in der MRT-Diagnostik.

Die chirurgisch resezierten Rektumabschnitte und Lymphknoten wurden histologisch aufgearbeitet und das Ergebnis mit dem MRT-Befund verglichen. Dabei gilt die histologische Untersuchung als der Goldstandard. Die befunden Radiologen und Pathologen wissen, dass es sich um einen Studienpatienten handelt und sind nicht gegenüber den bisherigen diagnostischen Ergebnissen verblindet.

2.4 MRT-Parameter

Die MRT-Untersuchungen wurden alle an der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie der Universitätsklinik Marburg durchgeführt.

Die MRT-Daten wurden mittels eines MAGNETOM[®] Espree (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) mit einer Feldstärke von 1,5 Tesla und einer Bodymatrixspule als Empfänger erstellt. Die Daten wurden mittels der Software Version Numaris 4 Syngo MR B17 bearbeitet. Zur Vorbereitung bekamen alle Patienten 20mg Buscopan[®] intravenös appliziert.

Es wurden in Anlehnung an das MERCURY-Protokoll (MERCURY 2006) folgende Sequenzen erstellt (siehe Anhang A): Native Turbo-Spin-Echo-(TSE)-

Sequenzen in T1- und T2-Wichtung in sagittaler Richtung mit 4mm Schichtdicke, in T1-Wichtung in koronarer Richtung mit 6mm Schichtdicke sowie eine native TSE-Sequenz in T2-Wichtung in transversaler Richtung mit 3,4mm Schichtdicke und kleinem *field of view* (FOV). Nach einer Kontrastmittelapplikation wurden T1 gewichtete TSE-Sequenzen in sagittaler mit 4 mm Schichtdicke und in transversaler Ausrichtung mit 5 mm Schichtdicke gefahren. Als Kontrastmittel wurde Gadovist® 1.0 mmol/ml (Firma Bayer) und Multihance® 0.5 mmol/ml (Firma BRACCO) in einer Dosis von 0.1 mmol/kg Körpergewicht eingesetzt.

Die diffusionsgewichteten Sequenzen wurden mittels *echo planar imaging* (EPI), den b-Werten 50, 400, 800 und einer Schichtdicke von 5 mm erstellt.

2.5 Auswertung

Zur Auswertung der Daten wurden neben demographischen Daten (Geschlecht und Alter) zusätzlich untersuchungsbezogene Daten (z.B. Durchführung einer neoadjuvanten Therapie, Zeitraum zwischen MRT und OP) erhoben.

Die MRT-Auswertung erfolgt anhand sagittaler, koronarer und transversaler Schnitte in T1- und T2-Wichtung, als auch anhand der diffusionsgewichteten Bilder mit hohen b-Werten ($b = 800$) und der korrespondierenden ADC-Map.

Dabei wird zum einen die Tumorausdehnung (längster Durchmesser in mm) in den koronaren T2 gewichteten Schnitten, sowie die Signalintensität des Tumors in der DWI-MRT gemessen (siehe Abbildung 7) . Zusätzlich wurde in der ADC-Map ($b = 800$) der Schnitt mit der größten Tumorausdehnung ausgewählt und manuell der größtmögliche Anteil solider Tumormasse als *region of interest* (ROI) markiert, um den mittleren ADC-Wert zu messen (siehe Abbildung 8).

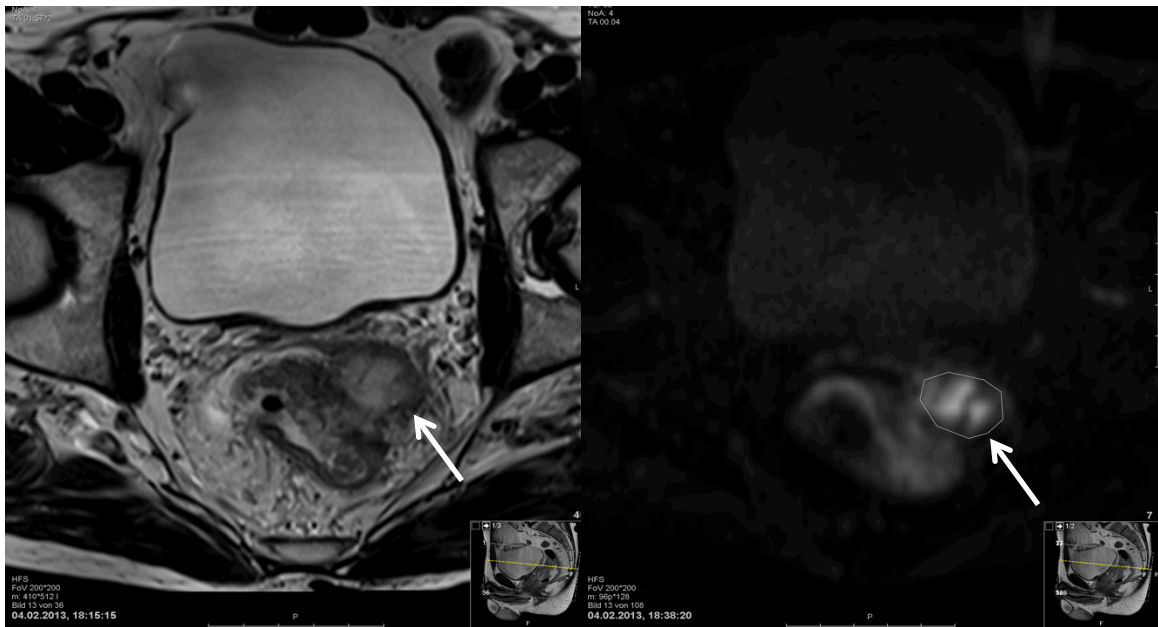


Abbildung 7: Rektumkarzinom in der T2w-MRT (links) und der DWI-MRT (rechts)

Koronarer Schnitt durch ein Rektumkarzinom (s. Pfeile) in der T2w-MRT (links) und der DWI-MRT (rechts) mit eingezeichneter ROI. Solide Tumoranteile zeigen sich in der DWI MRT (rechts) hyperintens.

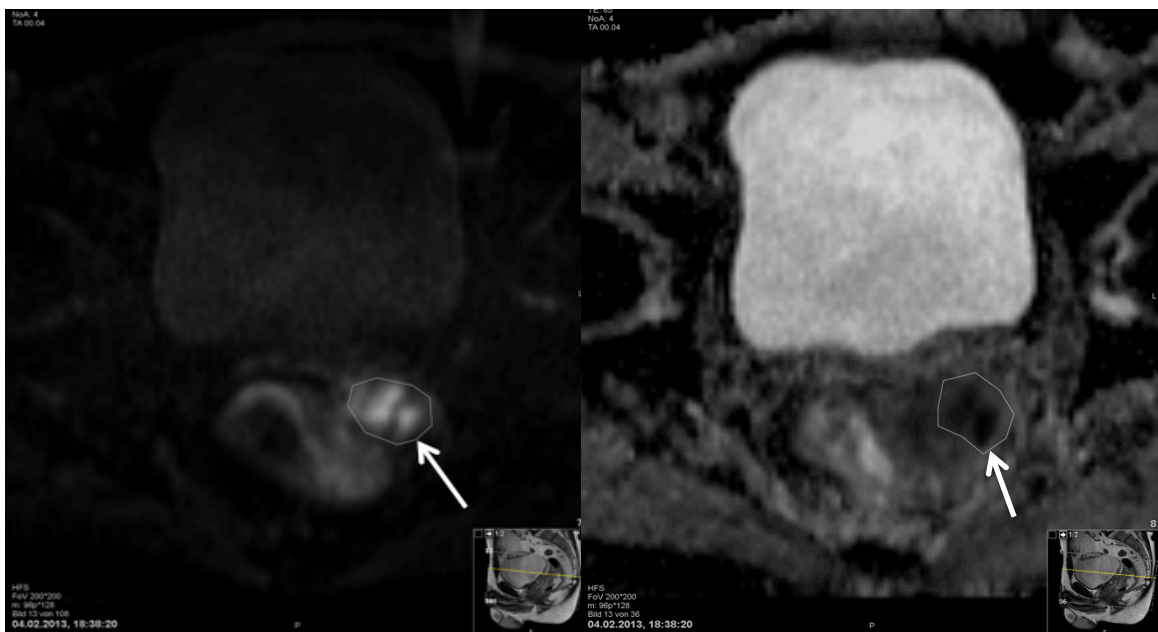


Abbildung 8: Rektumkarzinom in der DWI-MRT (links) und der ADC-Map (rechts)

Koronarer Schnitt durch ein Rektumkarzinom (s. Pfeile) mit eingezeichneter ROI in der DWI-MRT (links) und der ADC-Map (rechts). In der ADC-Map stellen sich die soliden Tumoranteile im Gegensatz zu der DWI-MRT hypointens dar.

Des Weiteren wurden die sichtbaren Lymphknoten beurteilt. Dabei wurde die Größe ($\geq 5\text{mm}$) und die Morphologie des Lymphknotens (Begrenzung und Binnensignal), sowie seine Signalintensität in der DWI-MRT beurteilt. Als maligne gewertet wurden große Lymphknoten ($\geq 5\text{mm}$), mit unregelmäßiger Begrenzung und inhomogenem Binnensignal, welche eine deutliche Signalintensität in der DWI-MRT zeigen (siehe Abbildung 9).

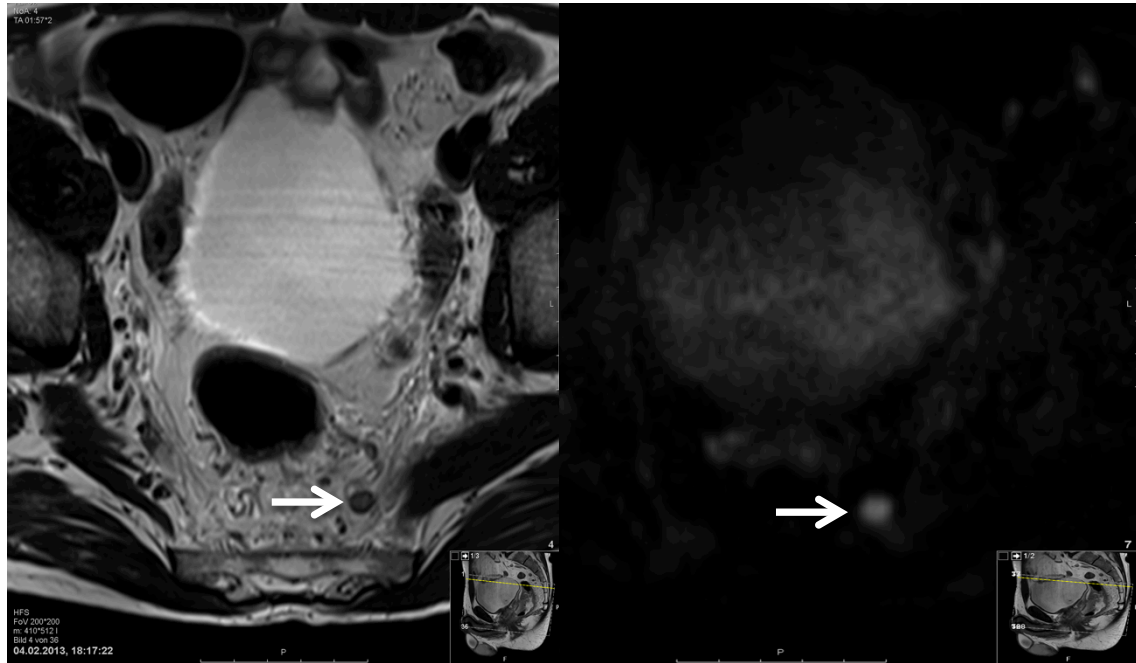


Abbildung 9: Suspekter Lymphknoten in der T2w-MRT (links) und der DWI-MRT (rechts)

Koronarer Schnitt durch einen suspekten Lymphknoten (Pfeil) im mesorektalen Fettgewebe in der T2w-MRT (links) und der DWI-MRT (rechts). In der T2w-MRT (links) zeigt sich der Lymphknoten mit runder Form, inhomogenem Binnensignal und verwaschener Kontur. Der gleiche Lymphknoten stellt sich in der DWI-MRT (rechts) hyperintens dar.

Die auffälligen Lymphknoten wurden pro Patient durchnummeriert und der längste Durchmesser in der T2w-MRT sowie in der DWI-MRT vermessen. Zudem wurde der mittlere ADC-Wert jedes auffälligen Lymphknotens in der ADC-Map ($b = 800$) mit Hilfe manuell gezeichneter ROI's gemessen (siehe Abbildung 10) und die Lage des Lymphknotens dokumentiert.

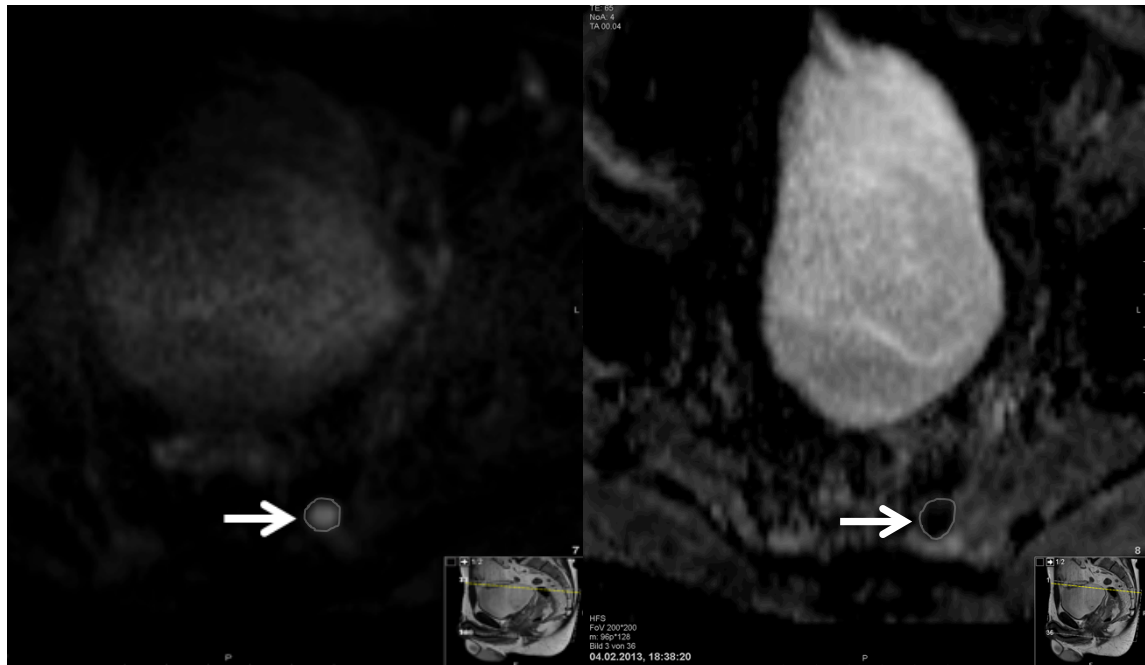


Abbildung 10: Suspekter Lymphknoten in der DWI-MRT (links) und der ADC-Map (rechts)

Suspekte Lymphknoten (Pfeile) zeigen sich in der ADC-Map (rechts) im Gegensatz zur DWI-MRT (links) hypointens. Die Umrahmung zeigt die eingezeichnete ROI, zur Messung des ADC-Wertes.

Um die histologischen und MRT-Befunde vergleichen zu können, wird für die Dokumentation der Lokalisation jedes suspekten Lymphknotens ein Koordinatensystem verwendet. Mit Hilfe dessen kann das Rektum in 5 Kompartimente eingeteilt werden (siehe Abbildung 11 und 12). Als proximale Begrenzung des Rektums wird dabei der Abgang der A. rectalis superior definiert. Als distale Begrenzung dient der Übergang in den Anus mit der Linea dentata. Die Unterteilung in orales (oberes) und aborales (unteres) Rektum erfolgt durch Ausmessen der Rektumlänge und Halbierung derer. Zudem wurden Lymphknoten im Fettgewebe distal des Abgangs der A. rectalis superior separat erhoben. In Anhang B ist der pathologische Erfassungsbogen exemplarisch dargestellt.

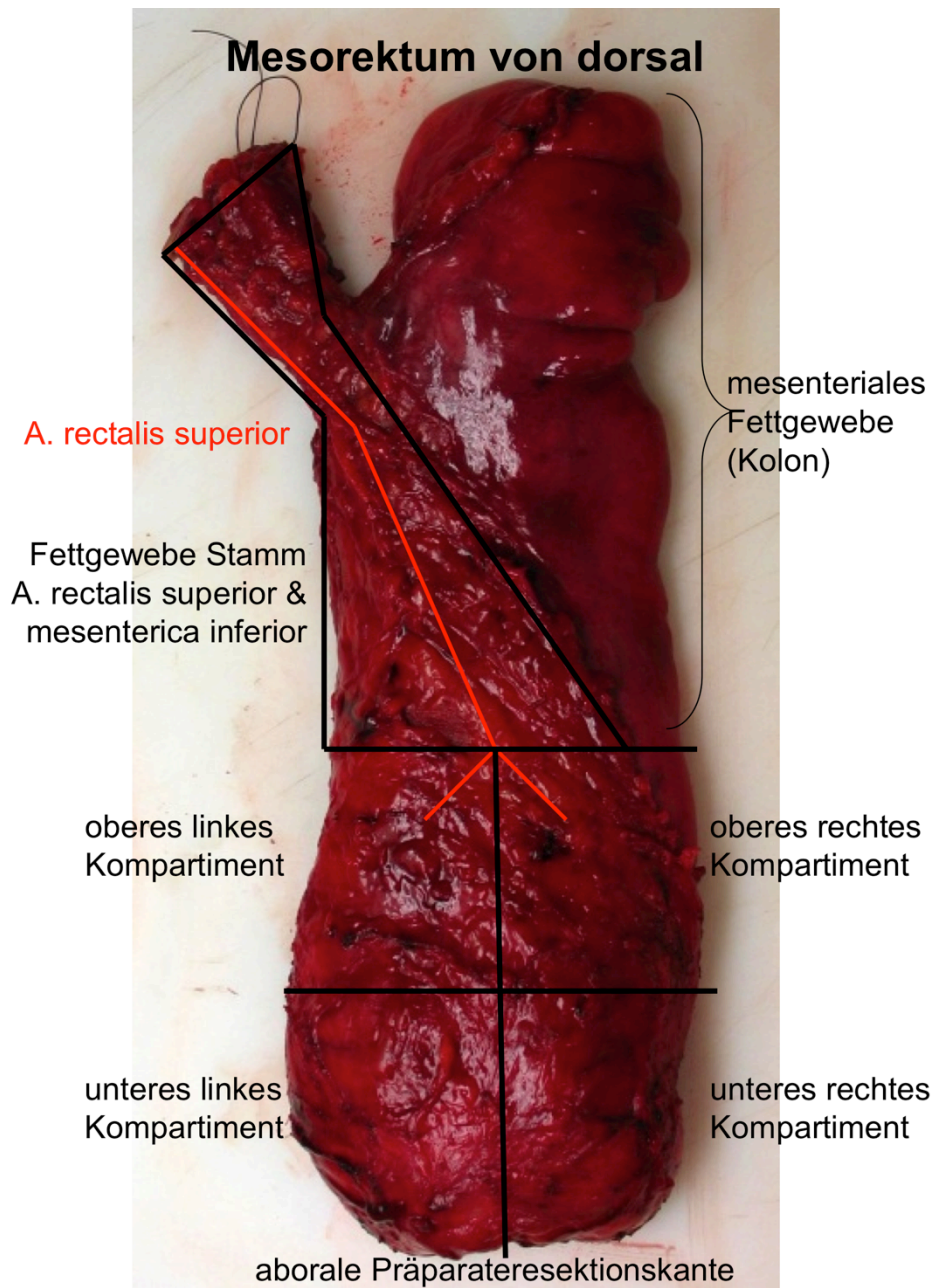


Abbildung 11: Anatomische Kompartimente im Operationspräparat

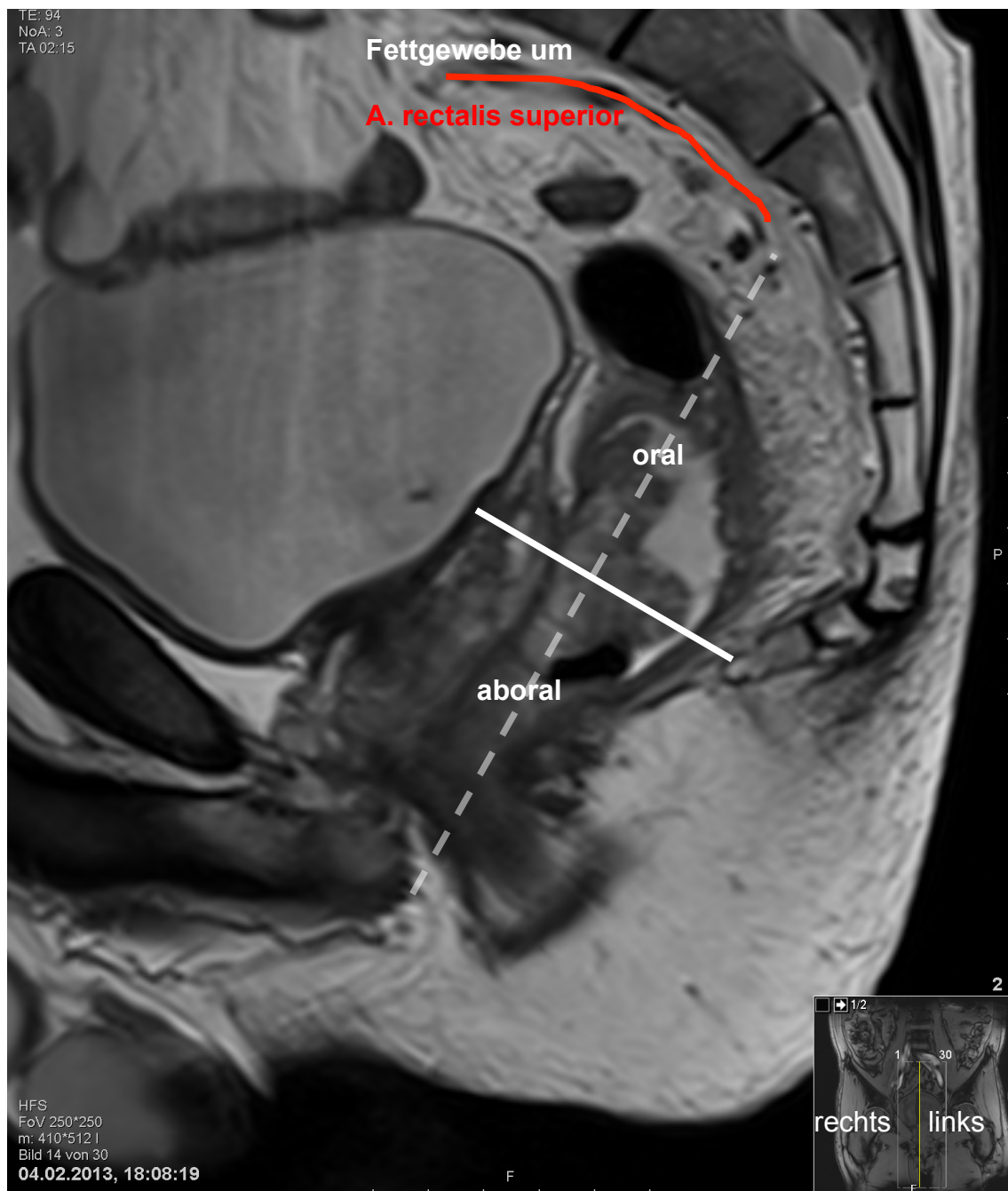


Abbildung 12: Anatomische Kompartimente in der sagittalen T2w-MRT

Durch Halbierung der Rektumlänge wird das Rektum in oral (oben) und aboral (unten) sowie links und rechts eingeteilt. So können vier Kompartimente (oral links / oral rechts / aboral links/ aboral rechts) definiert werden. Das Fettgewebe um die A.rectalis superior bildet das fünfte Kompartiment.

Die mittleren ADC-Werte der Tumoren und Lymphknoten wurden auf Unterschiede in Abhängigkeit von der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie (+/- neoadjuvante Therapie), MRT-Parametern (T-Stadium, N-Stadium, M-Stadium) und histologischen Parametern (positiver/negativer Lymphknotenstatus, histologischer Differenzierungsgrad) untersucht.

2.6 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung erfolgte mittels IBM® SPSS® Statistics Version 22 (2013) und Microsoft® Excel® 2011 für Mac (Version 14.3.9). Das Signifikanzniveau wurde auf 5% ($p \leq 0.05$) festgelegt. Zum Mittelwertvergleich wurden T-Tests für unabhängige Stichproben sowie einfaktorielle ANOVAs berechnet. Die Ergebnisse werden in Form von Boxplots dargestellt. Zum statistischen Vergleich von nominalen Daten wurde der Chi-Quadrat-Test eingesetzt. Für die statistische Berechnung von Zusammenhängen und modellhaften Erklärungen wurden die Pearsonkorrelation (r) und Regression (R^2) verwendet. Ein starker Zusammenhang wurde bei einem r bzw. $R^2 \geq 0.7$ angenommen.

Die Bestimmung der ADC-Cut-off-Werte wurde anhand der Lymphknoten-ADC-Werte des vorliegenden Patientenkollektivs durchgeführt. Dabei wurden orientierend an den mittleren ADC-Wert metastatischer Lymphknoten verschiedene Cut-off-Werte festgelegt und überprüft ob alle ADC-Werte eines Patienten über bzw. unter diesem Cut-off liegen. War dies der Fall, wurde dem entsprechenden Patienten ein radiologisch negativer (yN-) oder positiver (yN+) Lymphknotenstatus zugeschrieben.

Tabelle 9: Vierfeldertafel für die Berechnung der diagnostischen Parameter der ADC-Werte (pN+/- = positiver/negativer pathologischer Lymphknotenstatus; yN+/- = positiver/negativer radiologischer Lymphknotenstatus)

	pN+	pN-
yN+	RP (richtig positiv)	FP (falsch Positiv)
yN-	FN (falsch negativ)	RN (richtig negativ)

Mittels einer Vierfeldertafel (s. Tabelle 9) wurde die Sensitivität (4) und Spezifität (5) sowie der positive (PPW; 6) und negative prädiktive Wert (NPW; 7) berechnet.

$$\text{Sensitivität} = \frac{RP}{(RP+FN)} \quad (4)$$

$$\text{Spezifität} = \frac{RN}{(RN+FP)} \quad (5)$$

$$PPW = \frac{RP}{(RP+FP)} \quad (6)$$

$$NPW = \frac{RN}{(RN+FN)} \quad (7)$$

In den Ergebnissen wird der Cut-off-Wert mit den besten diagnostischen Parametern beschrieben.

3 Ergebnisse

Insgesamt wurden für die vorliegende Arbeit 17 Patienten (elf Männer und sechs Frauen) eingeschlossen. Das mittlere Alter dieser liegt bei 69 ± 13 Jahren (Median 73), wobei die Frauen im Durchschnitt älter sind als die Männer (72 ± 12 Jahre; Median 74J vs. 66 ± 9 Jahre; Median 68J). Dieser Unterschied ist jedoch im T-Test nicht signifikant ($p = 0.244$).

Alle Patienten wurden operiert und das dabei entfernte Gewebe pathologisch untersucht. Der Zeitraum zwischen MRT und Operation variierte von einem bis zu 51 Tagen. Bei der Mehrheit der Patienten (11/17; ca. 65%) wurde die Bildgebung innerhalb von 10 Tagen vor der Operation durchgeführt. Bei vier Patienten (4/17; ca. 24%) lag maximal ein Monat und bei zwei Patienten (2/17; ca. 12%) lagen 51 Tage zwischen der Bildgebung und der Operation. Bei sieben Patienten wurde die MRT ohne neoadjuvante Therapie ($n = 3$) bzw. vor ($n = 4$) dieser erstellt. Wegen der jeweils kleinen Probandenanzahl werden diese beiden Subgruppen im Folgenden gemeinsam als Gruppe ohne neoadjuvante Therapie betrachtet. Bei zehn Patienten schloss sich die MRT einer neoadjuvanten Therapie an. Der Zeitraum zwischen MRT und OP unterscheidet sich nicht signifikant zwischen diesen beiden Gruppen ($p > 0.05$).

Insgesamt wurden 320 Lymphknoten, im Durchschnitt 18 ± 10 Lymphknoten pro Patient, histologisch untersucht. Bei drei Patienten wurden weniger als zwölf Lymphknoten gefunden. Insgesamt sind 18 der 320 Lymphknoten histologisch als Metastase klassifiziert. Die Verteilung innerhalb der dabei diagnostizierten TNM-Stadien kann Tabelle 10 entnommen werden.

Tabelle 10: Verteilung der pathologischen TNM und UICC-Stadien

TNM-Stadium		Anzahl	Prozent [%]
pT	pT1	1	6
	pT2	3	18
	pT3	10	59
	pT4	3	18
pN	pN0	12	70
	pN1	2	12
	pN2	3	18
pM	pM0	11	65
	pM1	6	35
UICC	I	3	18
	II	5	29
	III	3	18
	IV	6	35

Bei den meisten Patienten wurde ein fortgeschrittenes Rektumkarzinom im T3-Stadium (10/17; 59%) oder T4-Stadium (3/17; 18%) diagnostiziert. 12 Patienten (71%) zeigen histologisch keine Lymphknotenmetastasen (N0-Stadium). Bei zwei Patienten (2/17; 12%) wurden ein bis drei befallene LK (N1-Stadium) und bei drei Patienten (3/17; 17%) vier oder mehr Lymphknoten (N2-Stadium) festgestellt. Vergleicht man den Lymphknotenstatus der Patienten mit neoadjuvanter Therapie mit den Patienten ohne neoadjuvante Therapie (siehe Tabelle 11), so haben mehr Patienten einen positiven Lymphknotenstatus (pN+) (3/7; 43%) ohne neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT) als nach RCT (2/10; 20%). Dieser Unterschied ist allerdings im Chi-Quadrat-Test nicht statistisch signifikant. Sechs der 17 Patienten (35%) zeigen Fernmetastasen (M1-Stadium). Am häufigsten lag ein UICC Stadium IV (6/17; 35%) vor, gefolgt von Stadium II (5/17; 29%) und Stadium I und III (jeweils 3/17; 18%).

Tabelle 11: Lymphknotenstatus bei Patienten ohne und mit neoadjuvanter Therapie

	pN-	pN+
Keine neoadjuvante RCT	4 (57%)	3 (43%)
Mit neoadjuvanter RCT	8 (80%)	2 (20%)

Die Tumore waren in der T2w-MRT durchschnittlich 22 ± 11 mm groß und zeigten einen durchschnittlichen ADC-Wert von $1.251 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Die mittleren ADC-Werte waren niedriger bei fortgeschrittenen Tumoren (T3 und T4-Stadium) im Vergleich zu weniger infiltrierenden Stadien (T1 und T2-Stadium; entsprechend $1.198 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.377 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.192$), bei bestehender Fernmetastasierung (M1-Stadium) im Vergleich zu Patienten ohne Fernmetastasen (M0-Stadium; entsprechend $1.165 \pm 0.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.298 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.314$) und bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie im Vergleich zur Patientengruppe nach neoadjuvanter Therapie (entsprechend $1.136 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.331 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.118$). Diese Unterschiede waren allerdings alle nicht statistisch signifikant. Auch der histopathologische Differenzierungsgrad zeigte keinen Einfluss auf den ADC-Wert, da alle Tumore als mäßig differenziert (G2) eingestuft wurden. Der einzige signifikante Unterschied des mittleren ADC-Wertes des Tumors konnte beim N-Stadium gemessen werden. So zeigten Patienten mit positivem Lymphknotenstatus (pN+) einen signifikant niedrigeren mittleren ADC-Wert des Tumors als Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (pN-; entsprechend $1.134 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.241 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.001$). Es besteht kein Zusammenhang zwischen dem ADC-Wert des Tumors und dem gemessenen Tumordurchmesser in der T2w-MRT ($r = 0.3$; $R^2 = 0.09$).

Insgesamt wurden 185 Lymphknoten, im Durchschnitt 11 ± 10 pro Patient, mittels der T2w-MRT entdeckt. Davon erscheinen 46 (25%) in der DWI-MRT negativ und 139 (75%) in der DWI-MRT positiv. Dabei kann die DWI-MRT alle Patienten mit Lymphknotenmetastasen diagnostizieren (5/5). Die Patienten ohne Lymphknotenmetastasen werden allerdings nicht selektiert (0/12). Benutzt man allein die Signalintensität im DWI-MRT-Bild zur Beurteilung der Lymphknoten so

ergeben sich für die DWI-MRT eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 100%/0%/29%/0% (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Übereinstimmung zwischen dem Lymphknotenstatus in der DWI-MRT mittels Signalintensität (yN+/-) und der Pathologie (pN+/-) für das gesamte Patientenkollektiv (n=17)

	pN+	pN-
yN+	5	12
yN-	0	0

Die meisten Lymphknoten sind in der oberen Rektumhälfte (81/185; 44%) und proximal des Abgangs der A. rectalis superior (83/185; 45%) lokalisiert. Elf Prozent (21/185) der Lymphknoten befanden sich in der unteren Rektumhälfte. Eine Übersicht über die Lokalisationsverteilung zeigt Tabelle 13.

Tabelle 13: Lokalisation der Lymphknoten in der T2 gewichteten MRT

	Links	Rechts
Oben	40 (22%)	41 (22%)
Unten	11 (6%)	10 (5%)
Proximal des Abgangs der A. rectalis superior	83 (45%)	

Die gemessene Größe der Lymphknoten variiert zwischen 2-15 mm in der DWI-MRT und zwischen 2-12 mm in der T2w-MRT. Die errechneten Mittelwerte für die Lymphknotengröße unterscheiden sich nicht signifikant zwischen den Verfahren (DWI-MRT: 6 ± 2 mm vs. T2w-MRT: 5 ± 2 mm; $p > 0.05$).

Die gemessenen Lymphknoten-(LK-)ADC-Werte fallen in einen Bereich von $0.113 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bis $1.920 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Der durchschnittliche LK-ADC-Wert beträgt $0.928 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. In Tabelle 14 ist die Verteilung der Lymphknoten auf unterschiedliche ADC-Wertebereiche dargestellt. Die meisten Lymphknoten haben einen ADC-Wert zwischen $0.501 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (105/185; 57%). Zwischen $1.001 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ befanden sich 47 Lymphknoten (25%). Jeweils circa neun Prozent der Lymphknoten wiesen einen ADC-Wert $> 1.501 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ oder $< 0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf.

Es gibt keinen signifikanten Unterschied der LK-ADC-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, T-/M-Stadium oder histopathologischem Grading ($p > 0.05$).

Tabelle 14: Lymphknotenanzahl in verschiedenen ADC-Wertebereichen

ADC-Wertebereich ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	Lymphknotenanzahl (n=185)
0 - 0.5	16 (9%)
0.501 - 1.0	105 (57%)
1.001 - 1.5	47 (25%)
1.501 - 2.0	17 (9%)

Leider konnte keine eindeutige eins-zu-eins Zuordnung zwischen den in der Pathologie gefunden Lymphknotenmetastasen und den auffälligen Lymphknoten in der MRT und DWI-MRT vorgenommen werden. Deshalb wurden alle in der MRT und DWI-MRT auffälligen LK von Patienten mit N0-Status als negativ (pN-) und von Patienten mit N1 oder N2-Status als positiv (pN+) betrachtet. In der DWI-MRT wurden demnach 71 LK als pN- und 68 LK als pN+ gewertet. In der T2w-MRT sind das entsprechend 89 und 95 LK. Über alle 17 Patienten hinweg zeigt sich kein signifikanter Unterschied in der Lymphknotengröße in der DWI-MRT oder der T2w-MRT zwischen gesunden und metastatischen Lymphknoten ($p > .05$). In der DWI-MRT waren 44% (31/71) der benignen LK und 41% (28/68) der malignen LK kleiner als fünf Millimeter. In der T2w-MRT trifft das sogar auf 66% (59/89) der benignen und 67% (64/95) der malignen LK zu. Allerdings werden 44% (40/90) der in der T2w-MRT kleiner als 5 mm großen LK in der DWI-MRT als größer 5 mm klassifiziert. Im Vergleich wurden in der T2w-MRT nur 17% (8/58) der LK größer als in der DWI-MRT gemessen. Tabelle 15 gibt einen Überblick über die Lymphknotengrößen in der DWI- und der T2w-MRT.

Tabelle 15: Lymphknotengröße in T2w-MRT und DWI-MRT

		T2w-MRT	
		< 5mm	≥ 5mm
DWI-MRT	< 5mm	50	8
	≥ 5mm	40	40

Des Weiteren kann kein Unterschied zwischen den ADC-Werten der Patienten mit positiver und negativer Pathologie (siehe Abbildung 13) beobachtet werden. Vergleicht man die einzelnen ADC-Wertebereiche der Patienten mit negativer (pN-) und positiver (pN+) Lymphknotenpathologie, so finden sich in beiden Gruppen die meisten Lymphknoten im Bereich zwischen $0.501 - 1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (siehe Tabelle 16). Im Bereich zwischen $1.001 - 1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ finden sich mehr Lymphknoten in der Gruppe ohne Lymphknotenmetastasen (pN-) und im Bereich zwischen $1.501 - 2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ mehr Lymphknoten in der Gruppe mit Lymphknotenmetastasen (pN+). Dieser Unterschied ist allerdings im Chi-Quadrat-Test nicht statistisch signifikant ($p = 0.247$).

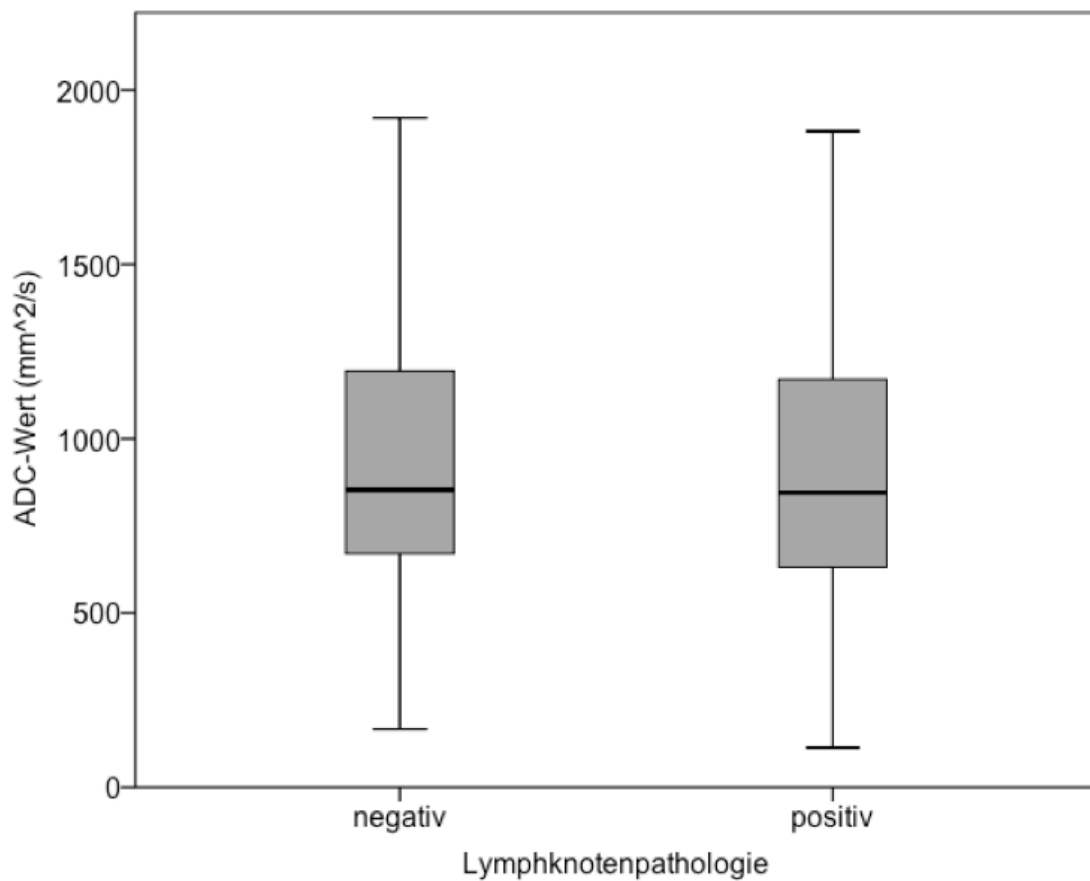


Abbildung 13: Unterschied zwischen den ADC-Werten von Patienten mit negativer und positiver Lymphknotenpathologie ($p > 0.05$)

Tabelle 16: Lymphknotenanzahl in verschiedenen ADC-Wertebereichen bei Patienten mit (pN+) und ohne (pN-) Lymphknotenmetastasen

ADC-Wertebereich ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	pN- (n = 89)	pN+ (n = 96)
0 - 0.5	8 (9%)	8 (8%)
0.501 - 1.0	49 (55%)	56 (58%)
1.001 - 1.5	27 (30%)	20 (21%)
1.501 - 2.0	5 (6%)	12 (13%)

In diesem Datensatz befinden sich Daten, die sowohl ohne bzw. vor als auch nach einer neoadjuvanten Therapie entstanden sind. Innerhalb der Patientengruppe ohne bzw. nach neoadjuvanter Therapie unterschieden sich die Größen von benignen und malignen Lymphknoten nicht (ohne neoadjuvante Therapie:

5.25 ± 1.5 mm vs. 6.0 ± 1.0 mm; nach neoadjuvanter Therapie: 5.5 ± 0.9 mm vs. 5.5 ± 0.7 mm; $p > 0.05$). Vergleicht man allerdings die ADC-Werte der Patienten ohne bzw. vor neoadjuvanter Therapie ($n = 7$) mit denen der Patienten nach neoadjuvanter Therapie ($n = 10$) so zeigt sich ein signifikanter Unterschied ($p = 0.025$; siehe Abbildung 14). Der mittlere ADC-Wert der Patienten ohne neoadjuvante Therapie liegt mit $1.292 \pm 0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ signifikant höher als der mittlere ADC-Wert von $0.773 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ der Patienten mit einer neoadjuvanten Therapie.

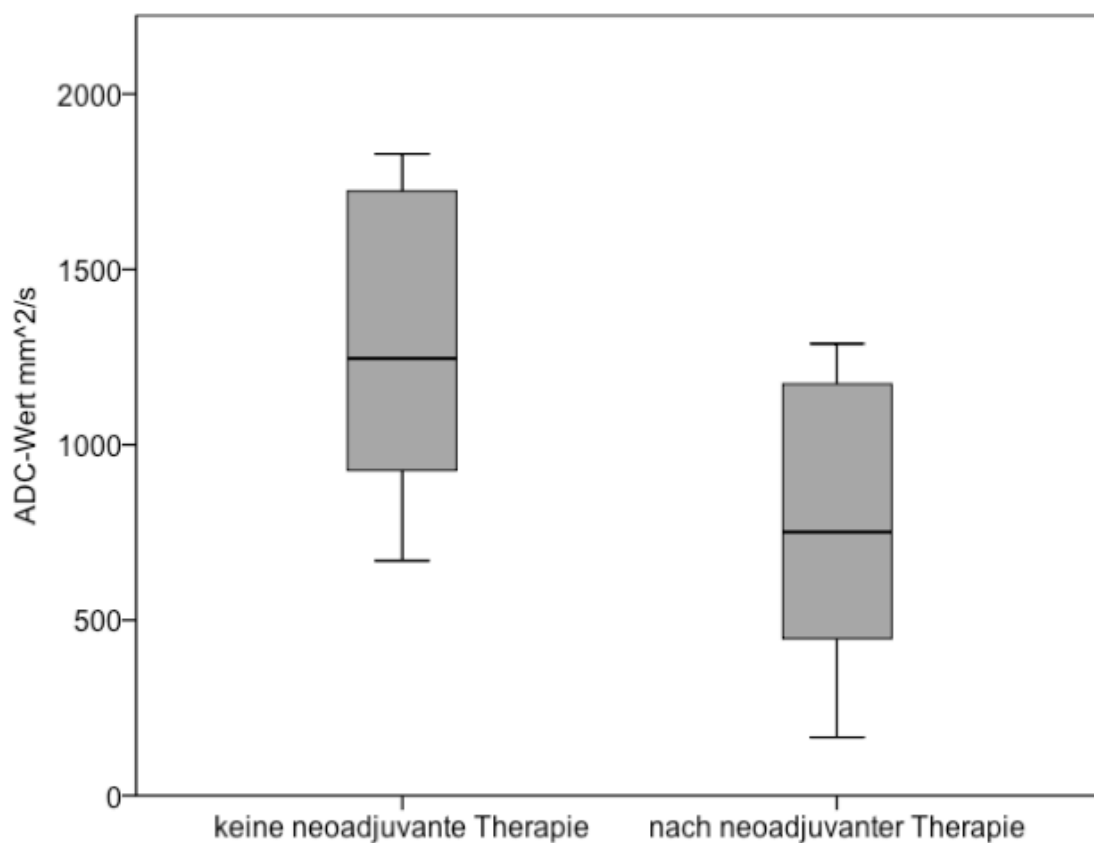


Abbildung 14: Vergleich der ADC-Werte von Patienten ohne und mit neoadjuvanter Therapie ($p = 0.025$).

Vergleicht man nun innerhalb der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie die ADC-Werte der Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen (siehe Abbildung 15), so zeigt sich ein signifikant niedriger mittlerer ADC-Wert von $0.786 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ der benignen Lymphknoten im Vergleich zum mittleren ADC-Wert von $0.958 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ der Lymphknotenmetastasen ($p = 0.017$). In Tabelle 17 ist für die Gruppe ohne neoadjuvante Therapie die Verteilung der Lymphknoten innerhalb der verschiedenen ADC-Wertebereiche zwischen Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen dargestellt. Diese unterscheiden sich im Chi-Quadrat-Test nicht signifikant ($p = 0.147$). Fasst man die zwei unteren und oberen Gruppen zusammen (ADC-Wertebereich $\leq / > 1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$), so befinden sich circa 85% der negativen Lymphknoten und circa 66% der positiven Lymphknoten im Wertebereich bis $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und circa 7% der negativen und 24% der positiven Lymphknoten im Wertebereich $> 1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dieser Unterschied ist im Chi-Quadrat-Test signifikant ($p = 0.035$). Mit einem ADC-Cut-off-Wert von $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ kann eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 100%/75%/75%/100% für die Lymphknotenbeurteilung bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie berechnet werden. Tabelle 18 zeigt die Übereinstimmung zwischen pathologischem (pN) und radiologischem Lymphknotenstatus für Patienten ohne neoadjuvante Therapie bei einem ADC-Cut-off-Wert von $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

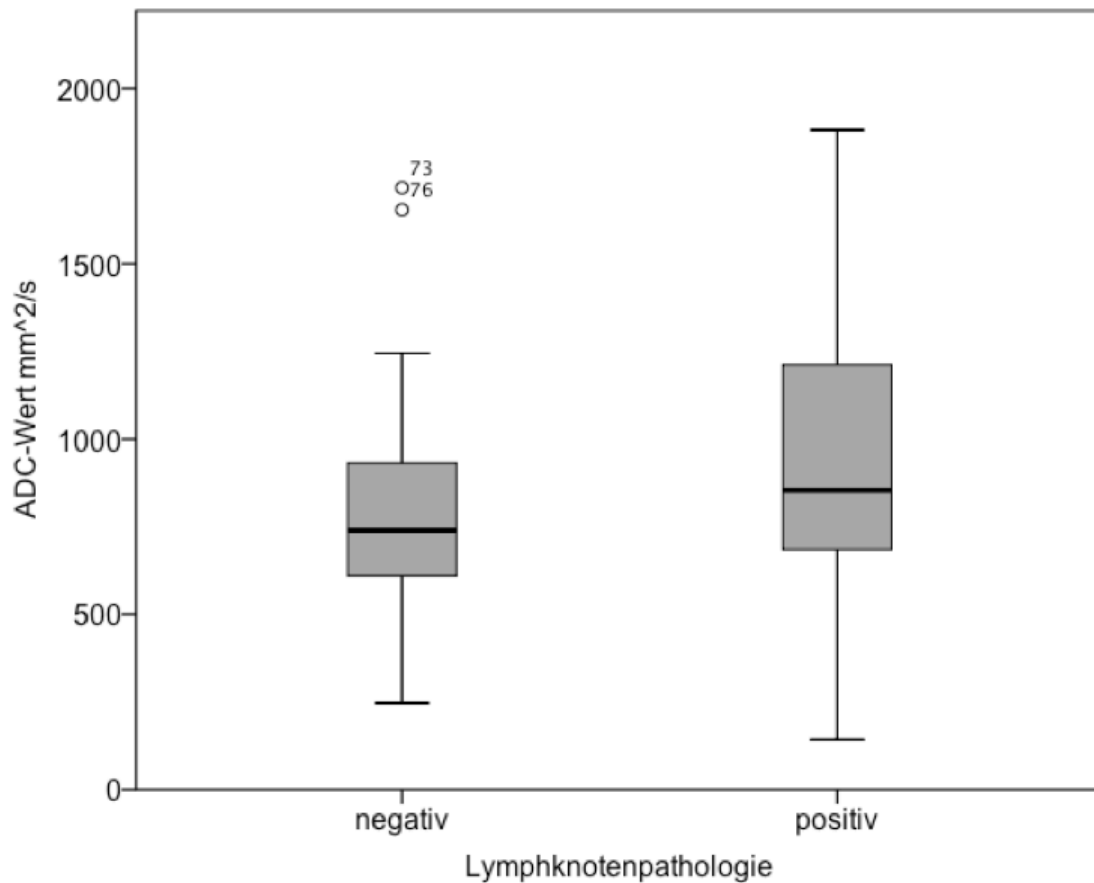


Abbildung 15: Vergleich der ADC-Werte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie und negativer (pN-) bzw. positiver (pN+) Lymphknotenpathologie ($p = 0.017$)

Tabelle 17: Lymphknotenanzahl in verschiedenen ADC-Wertebereichen bei Patienten mit (pN+) und ohne (pN-) Lymphknotenmetastasen in der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie

ADC-Wertebereich ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	pN- (n = 43)	pN+ (n = 82)
0 - 0.5	5 (12%)	6 (7%)
0.501 - 1.0	31 (72%)	48 (59%)
1.001 - 1.5	5 (12%)	16 (20%)
1.501 - 2.0	2 (5%)	12 (15%)

Tabelle 18: Pathologischer (pN) und radiologischer (yN) Lymphknotenstatus für Patienten ohne neoadjuvante Therapie (n = 7) bei einem ADC-Cut-off-Wert von $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

	pN+	pN-
yN+	3	1
yN-	0	3

In der Gruppe nach neoadjuvanter Therapie zeigt sich ein gegenläufiges Bild (siehe Abbildung 16). Hier zeigt sich ein signifikant höherer mittlerer ADC-Wert für benigne Lymphknoten im Vergleich zu Lymphknotenmetastasen (mittlerer ADC-Wert $1.067 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $0.731 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.004$).

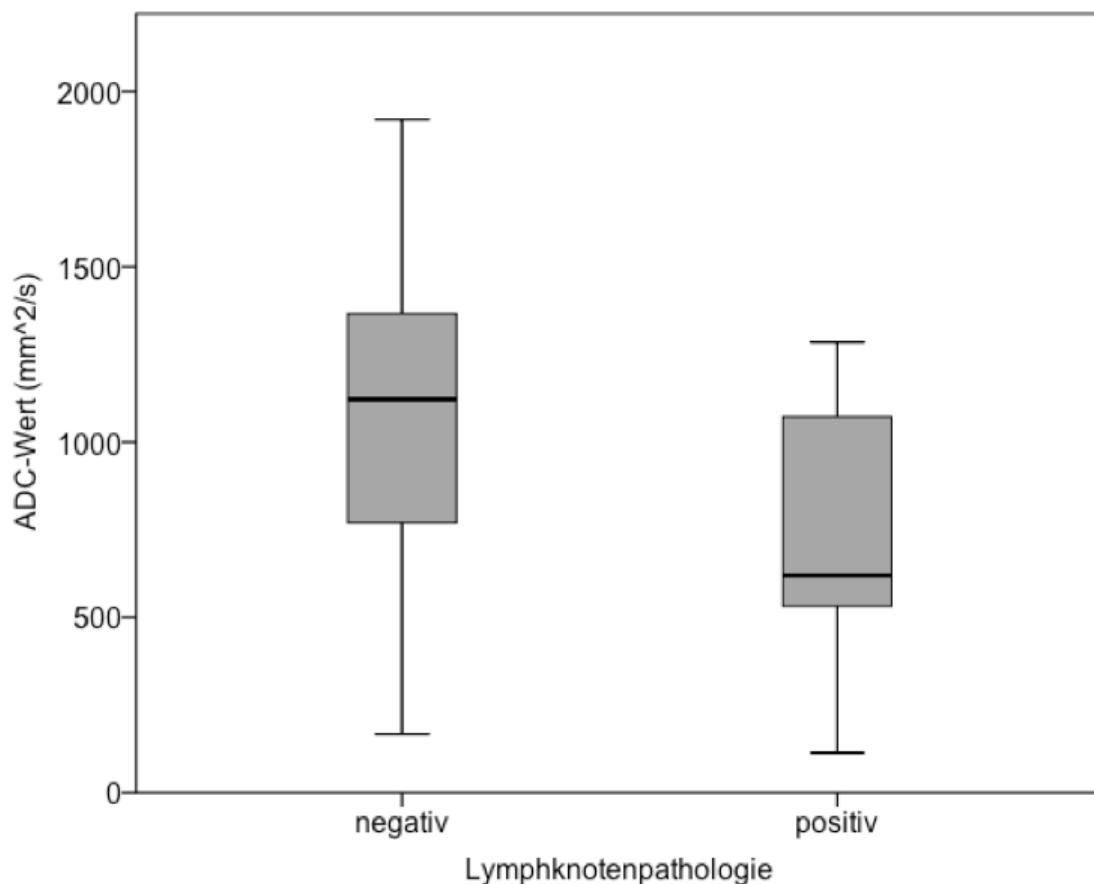


Abbildung 16: Vergleich der ADC-Werte der Patienten nach neoadjuvanter Therapie und negativer (pN-) bzw. positiver (pN+) Lymphknotenpathologie ($p = 0.004$)

Tabelle 19 zeigt, dass die Mehrzahl der benignen Lymphknoten ADC-Werte größer als $1.001 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ aufweisen (25/46; 54,5%). Im Gegensatz dazu liegt die Mehrzahl der ADC-Werte der Lymphknotenmetastasen unter $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (10/14; 71%). Es kann jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen im Chi-Quadrat-Test beobachtet werden ($p = 0.091$). Mit einem ADC-Cut-off-Wert von $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ kann eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 100%/75%/50%/100% für die Lymphknotenbeurteilung bei Patienten nach neoadjuvanter Therapie berechnet werden. In Tabelle 20 ist der pathologische (pN) und radiologische (yN) Lymphknotenstatus für Patienten nach neoadjuvanter Therapie bei einem ADC-Cut-off-Wert von $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ dargestellt.

Tabelle 19: Lymphknotenanzahl in verschiedenen ADC-Wertebereichen bei Patienten mit (pN+) und ohne (pN-) Lymphknotenmetastasen in der Gruppe nach neoadjuvanter Therapie

ADC-Wertebereich ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	pN- (n = 46)	pN+ (n = 14)
0 - 0.5	3 (6.5%)	2 (14%)
0.501 - 1.0	18 (39%)	8 (57%)
1.001 - 1.5	22 (48%)	4 (29%)
1.501 - 2.0	3 (6.5%)	0 (0%)

Tabelle 20: Pathologischer (pN) und radiologischer (yN) Lymphknotenstatus für Patienten nach neoadjuvanter Therapie (n= 10) bei einem ADC-Cut-off-Wert von $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

	pN+	pN-
yN+	2	2
yN-	0	6

Zusätzlich wurde berechnet, ob Zusammenhänge (Pearson-Korrelation; r) zwischen den einzelnen Variablen bestehen, beziehungsweise ob sich das Verhalten der Variablen untereinander voraussagen lässt (Regression; R^2). Dabei zeigt sich weder über die gesamte Studienpopulation noch über die einzelnen Gruppen (+/- neoadjuvante Therapie; +/- Lymphknotenstatus) ein Zusammen-

hang zwischen der Tumorgröße und dem T-Stadium, dem Alter oder der durchschnittlichen Lymphknotengröße. In der Gruppe der Patienten mit neoadjuvanter Therapie zeigte sich ein leichter positiver Zusammenhang ($r = 0.654$) zwischen der Tumorgröße und der Lymphknotenanzahl. Je größer der Tumor, desto mehr Lymphknoten wurden pro Patient beobachtet (siehe Abbildung 17). Die Regression zeigt sich im mittleren Bereich ($R^2 = 0.482$). Eine modellhafte Erklärung ist somit nicht möglich. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Gruppe mit positivem Lymphknotenstatus (pN+) die Lymphknotenanzahl negativ mit der Tumorgröße korreliert ($r = -0.613$; $R^2 = 0.375$). Je größer der Tumor desto weniger Lymphknoten werden beobachtet (siehe Abbildung 18). Auch hier ist eine modellhafte Erklärung auf Grund der geringen Regression nicht möglich.

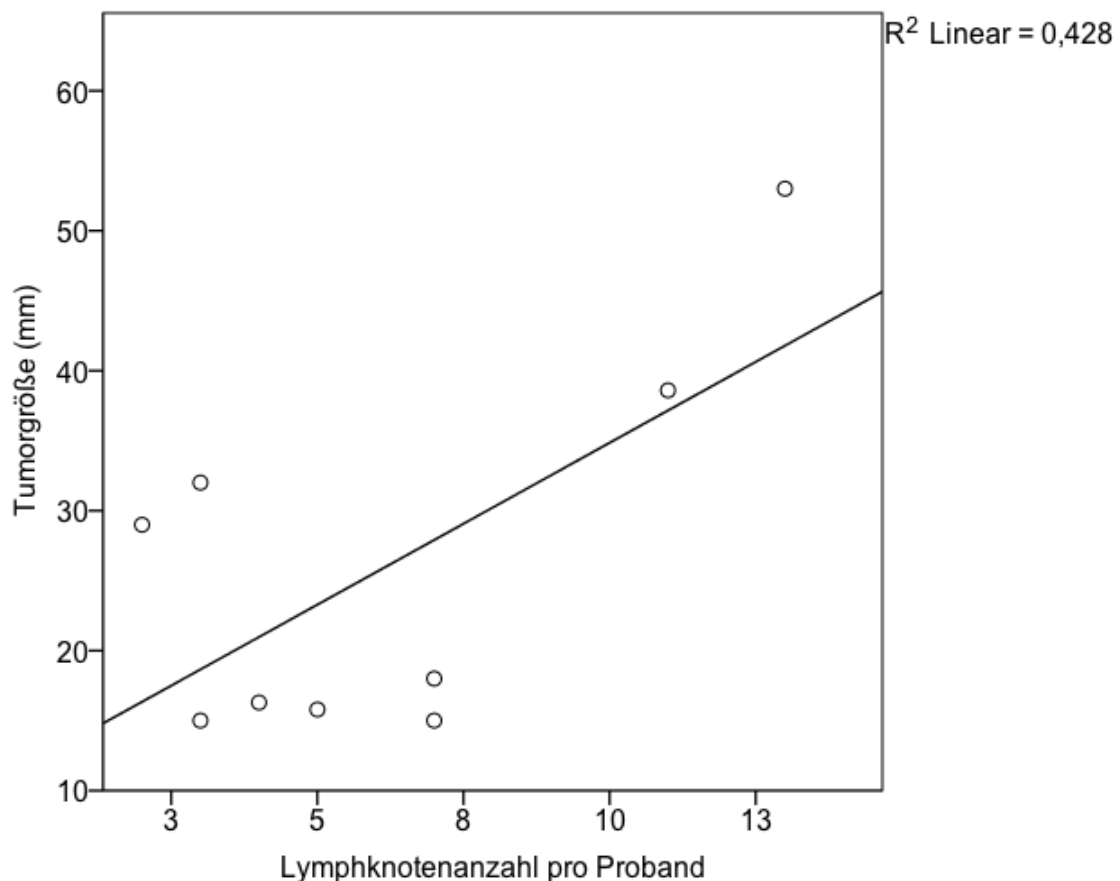


Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Tumorgröße und der Lymphknotenanzahl pro Patient bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie ($r = 0.654$; $R^2 = 0.428$)

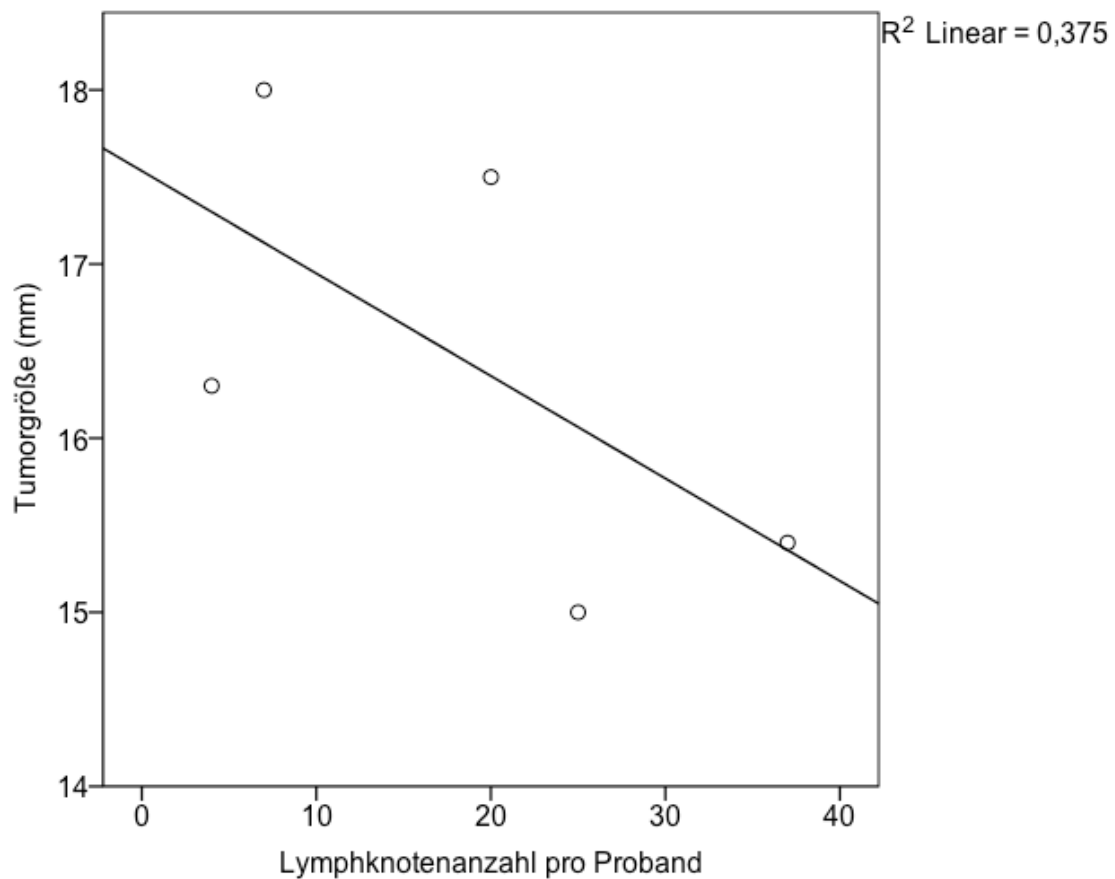


Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Tumorgröße und der Lymphknotenanzahl pro Patient bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus pN+ ($r = 0.613$; $R^2 = 0.375$)

Betrachtet man allerdings bei den Patienten mit positivem Lymphknotenstatus nur den Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Anzahl der tatsächlich histologisch nachgewiesenen Lymphknotenmetastasen, so relativiert sich dieser negative Zusammenhang und es ist kein signifikanter Zusammenhang mehr zu beobachten ($r = 0.104$; $R^2 = 0.011$).

Des Weiteren kann ein leichter positiver Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem Alter bei Patienten mit einem positivem Lymphknotenstatus (pN+) beobachtet werden ($r = 0.726$; $R^2 = 0.528$). Je älter ein Patient desto größer der Tumor (siehe Abbildung 19). Allerdings ist die Regression für eine modellhafte Erklärung nicht ausreichend.

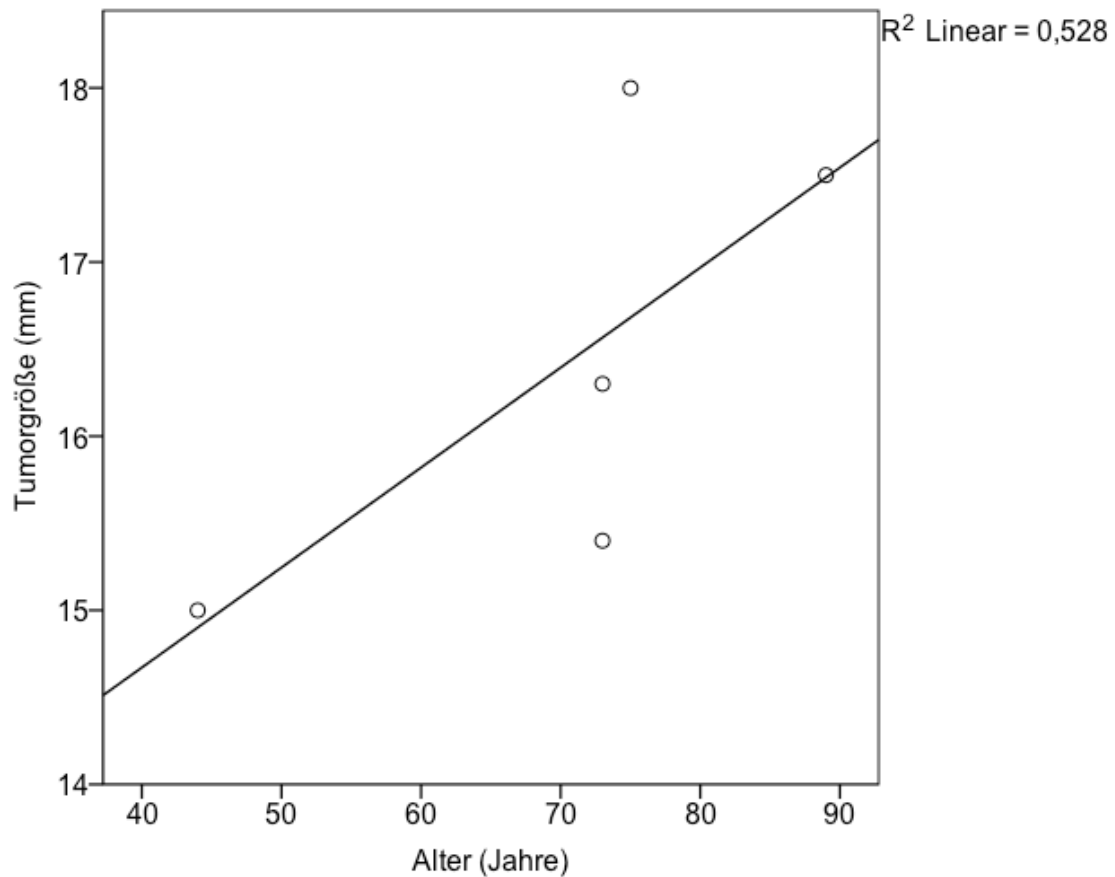


Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Tumorgöße und Alter bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus (pN+) ($r = 0.726$; $R^2 = 0.528$)

Zudem wurden Zusammenhänge zwischen dem durchschnittlichen Lymphknoten-ADC-Wert eines Patienten mit anderen Variablen untersucht. Dabei zeigt sich ein leichter positiver Zusammenhang dieser Variable mit dem Alter für die Patientengruppe ohne neoadjuvante Therapie ($r = 0.608$). Je älter der Patient desto höher ist sein durchschnittlicher ADC-Wert der Lymphknoten (siehe Abbildung 20). Eine modellhafte Erklärung dieses Zusammenhangs ist auf Grund der geringen Regression ($R^2 = 0.370$) nicht möglich. Betrachtet man alle Patienten so ist kein Zusammenhang zwischen Alter und dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten zu beobachten ($r = -0.13$; $R^2 = 1.590E-4$).

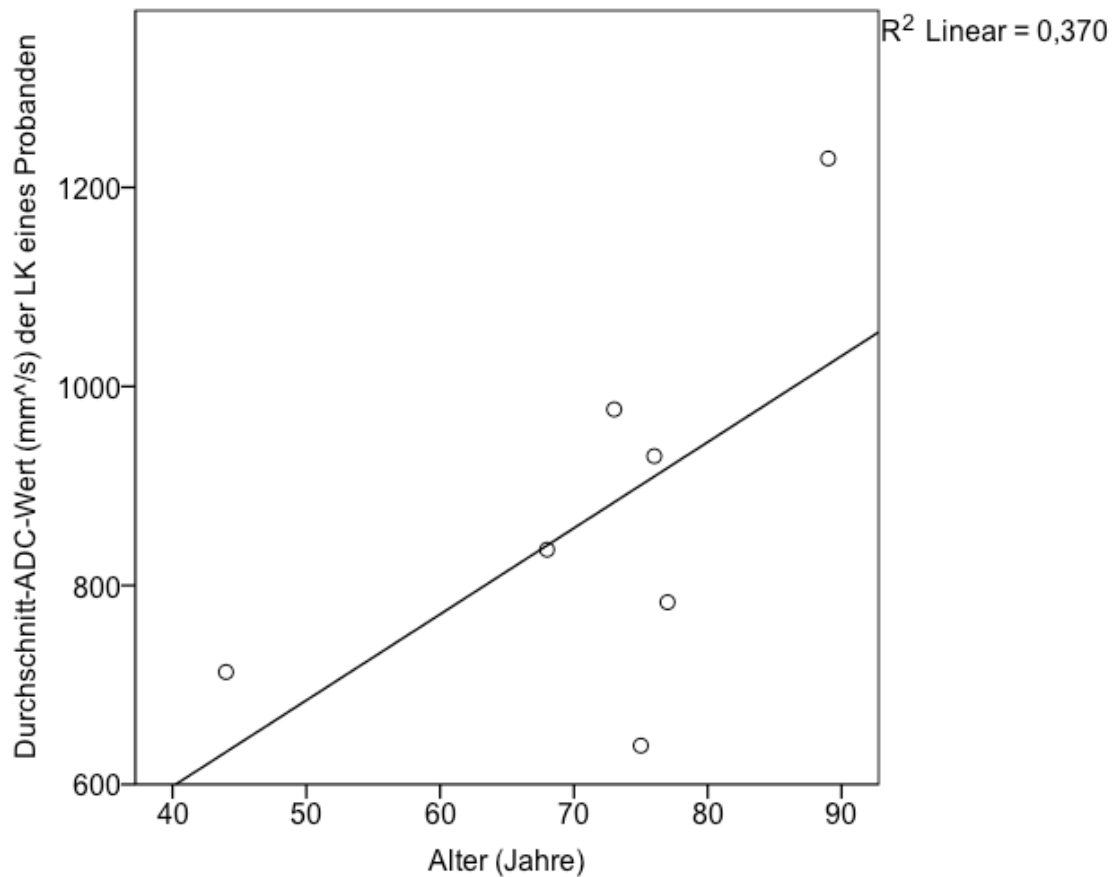


Abbildung 20: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit dem Alter für Patienten ohne neoadjuvante Therapie ($r = 0.608$; $R^2 = 0.37$)

Des Weiteren besteht ein leichter positiver Zusammenhang ($r = 0.653$) zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten pro Patient mit der Zeit zwischen MRT und Operation für die Gruppen mit negativem Lymphknotenstatus (siehe Abbildung 21). Je länger der Zeitraum zwischen Bildgebung und Operation desto höher der durchschnittliche ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten. Eine modellhafte Erklärung ist mit einer Regression von $R^2 = 0.426$ nicht möglich. In der Gruppe der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus zeigt sich allerdings eine negative Korrelation zwischen diesen Variablen (siehe Abbildung 22). Ein längerer Zeitraum zwischen MRT und Operation korrelierte mit einem niedrigeren durchschnittlichen ADC-Wert pro Patient. Für diese Subgruppe kann mit einem $R^2 = 0.799$ ein signifikanter Anteil der Variabilität des durchschnittlichen ADC-Wertes eines Patienten durch den Zeitintervall zwischen Bildgebung und MRT erklärt werden. Dabei unterscheiden sich die Pati-

enten nicht im angewandten Therapieregime. Sowohl bei Patienten nach als auch ohne neoadjuvante Therapie können lange Zwischenzeiten (≥ 15 d) beobachtet werden.

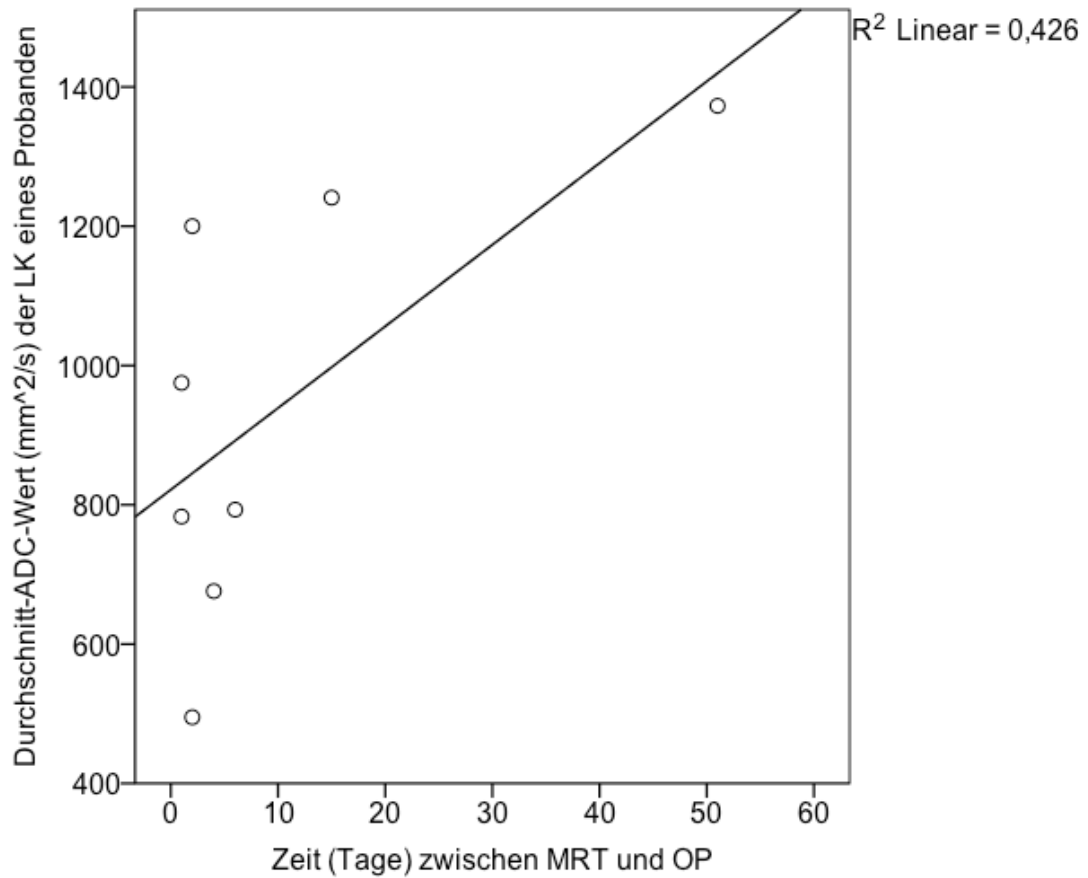


Abbildung 21: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Zeit zwischen MRT und OP für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus pN- ($r = 0.653$; $R^2 = 0.426$)

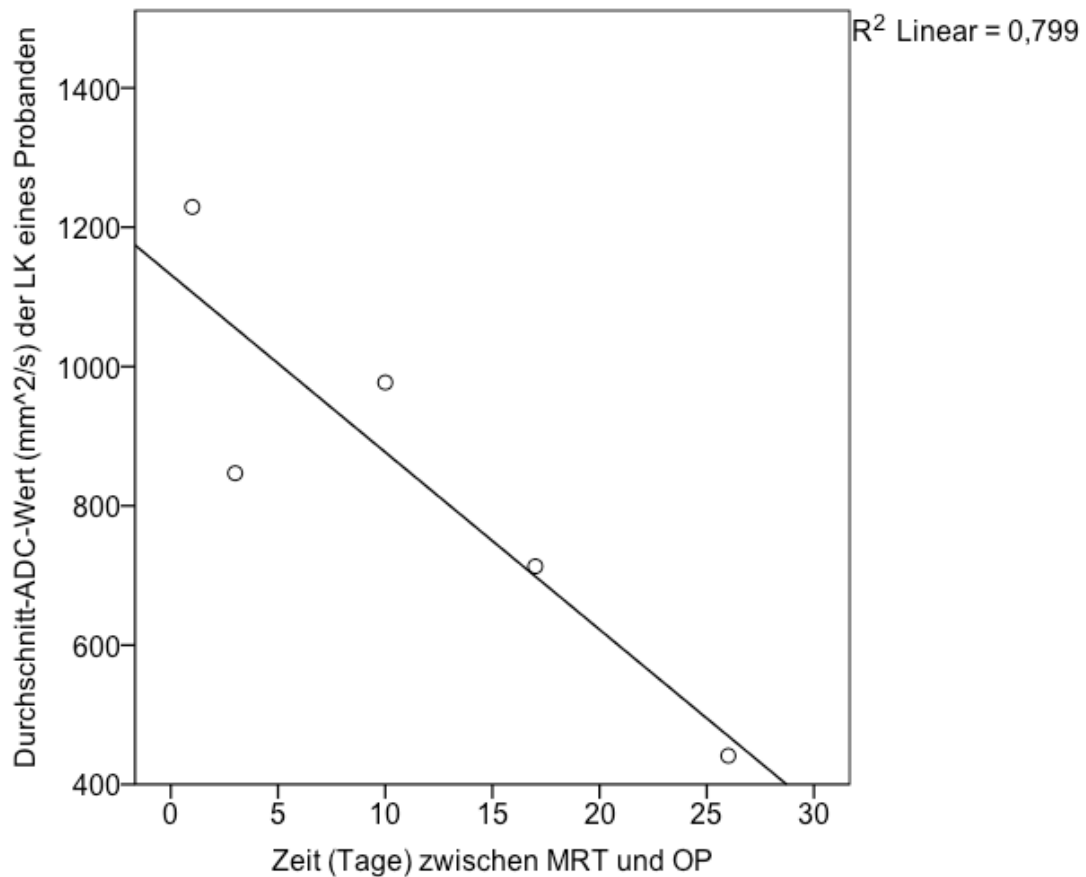


Abbildung 22: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Zeit zwischen MRT und OP für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus pN+ ($r = -0.894$; $R^2 = 0.799$)

Zudem kann ein leichter positiver Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen Lymphknoten-ADC-Wert und der Tumorgroße über die gesamte Studienpopulation beobachtet werden ($r = 0.557$). So geht ein größerer Tumor mit höheren mittleren Lymphknoten-ADC-Werten einher (siehe Abbildung 23). Betrachtet man die einzelnen Gruppen, so besteht dieser Zusammenhang in der Gruppe mit neoadjuvanter Therapie ($r = 0.708$) und negativem Lymphknotenstatus pN- ($r = 0.648$; siehe Abbildung 24 und 25). In der Gruppe der Patienten ohne neoadjuvante Therapie ($r = -0.099$; $R^2 = 0.01$) oder mit positivem Lymphknotenstatus ($r = 0.341$; $R^2 = 0.116$) ist dieser Zusammenhang jedoch kaum ausgeprägt. Eine modellhafte Erklärung ist allerdings weder in der gesamten Studienpopulation noch in den einzelnen Subgruppen möglich.

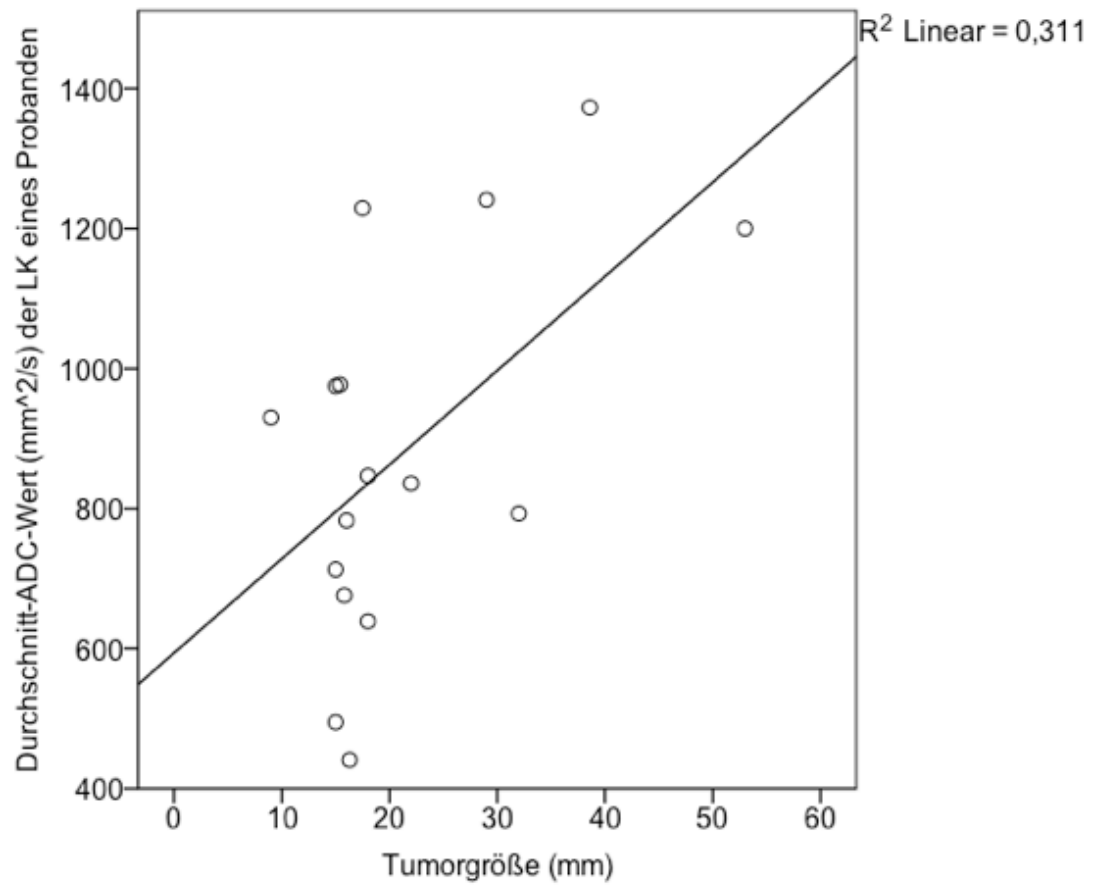


Abbildung 23: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Tumorgröße für alle Patienten ($r = 0.557$; $R^2 = 0.311$)

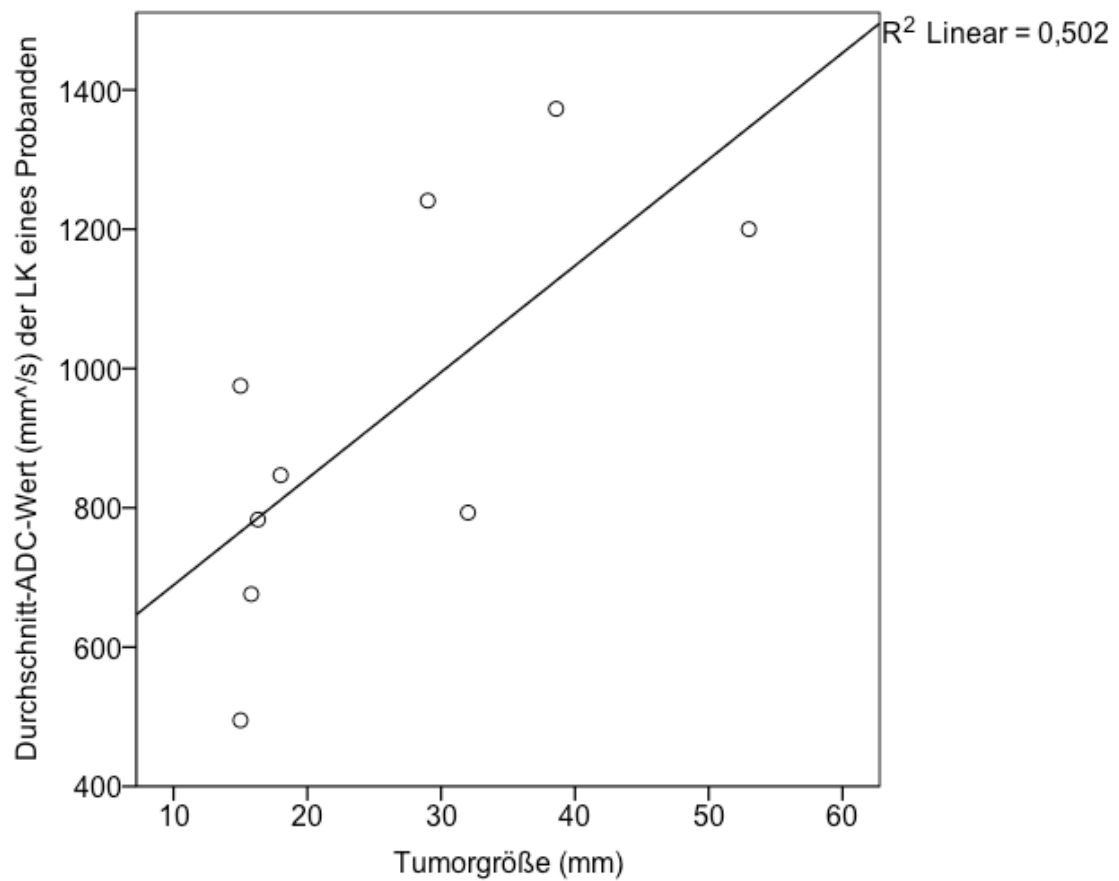


Abbildung 24: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Tumorgröße für Patienten mit neoadjuvanter Therapie ($r = 0.708$; $R^2 = 0.502$)

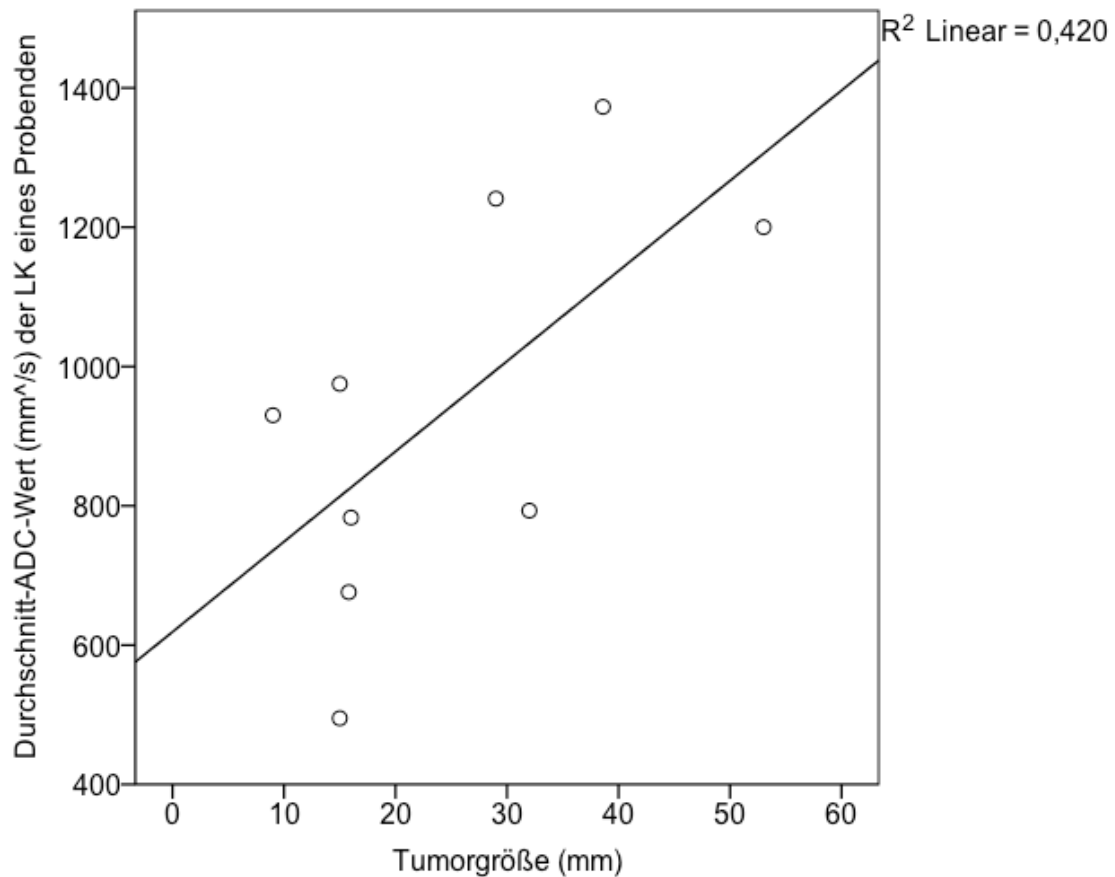


Abbildung 25: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Tumorgröße für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus pN- ($r = 0.648$; $R^2 = 0.420$)

Ein leichter positiver Zusammenhang zwischen dem mittleren ADC-Wert des Tumors und dem durchschnittlichen Lymphknoten-ADC-Wert kann in der Patientengruppe mit negativem Lymphknotenstatus (pN-) beobachtet werden ($r = 0.631$). Ein höherer Tumor-ADC-Wert geht mit einem höheren durchschnittlichen Lymphknoten-ADC-Wert einher (siehe Abbildung 26). Mit einem $R^2 = 0.398$ ist eine modellhafte Erklärung jedoch nicht möglich.

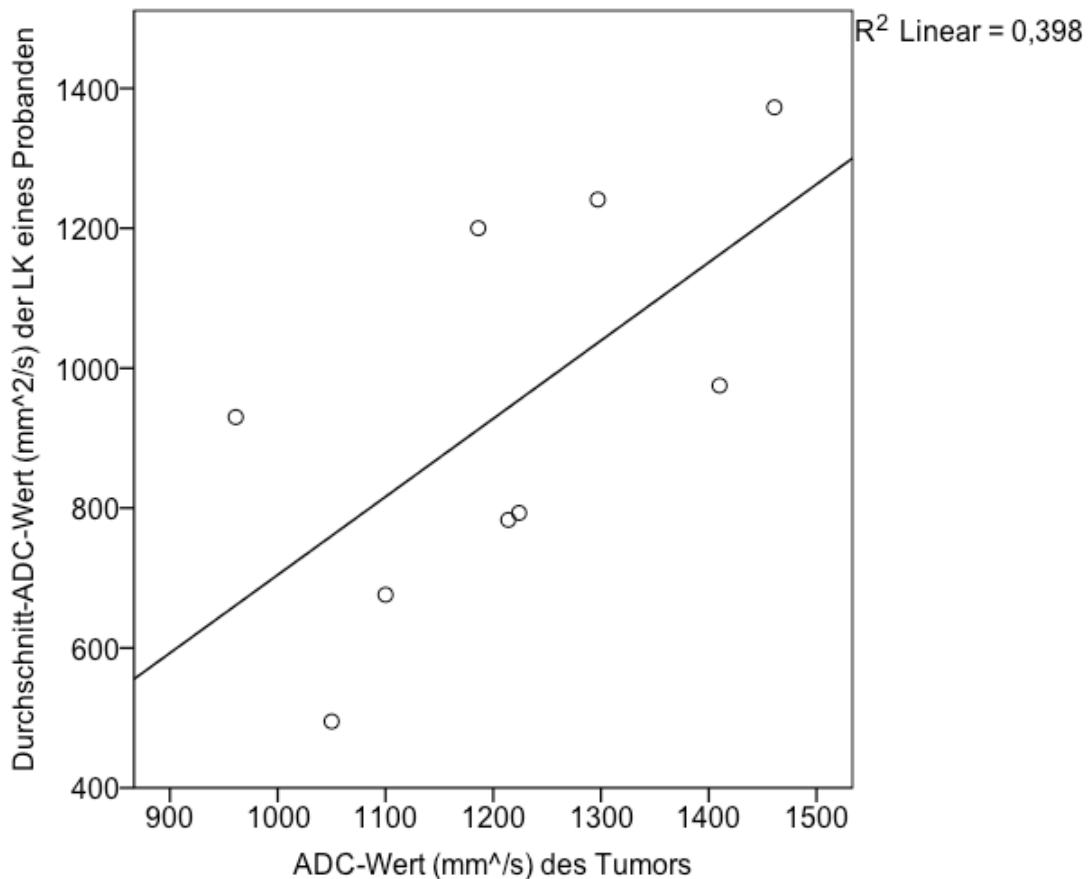


Abbildung 26: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit dem mittleren ADC-Wert des Tumors für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus pN- ($r = 0.631$; $R^2 = 0.398$)

Über die gesamte Studienpopulation hinweg sowie in allen Subgruppen, kann ein leichter positiver Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten und der durchschnittlich gemessenen Lymphknotengröße in der DWI-MRT beobachtet werden ($r = 0.577$). So gehen größere Lymphknoten mit einem höheren durchschnittlichen ADC-Wert einher. In Abbildung 27 ist dies für die gesamte Studienpopulation dargestellt. Eine modellhafte Erklärung ist allerdings mit einem $R^2 = 0.333$ nicht möglich.

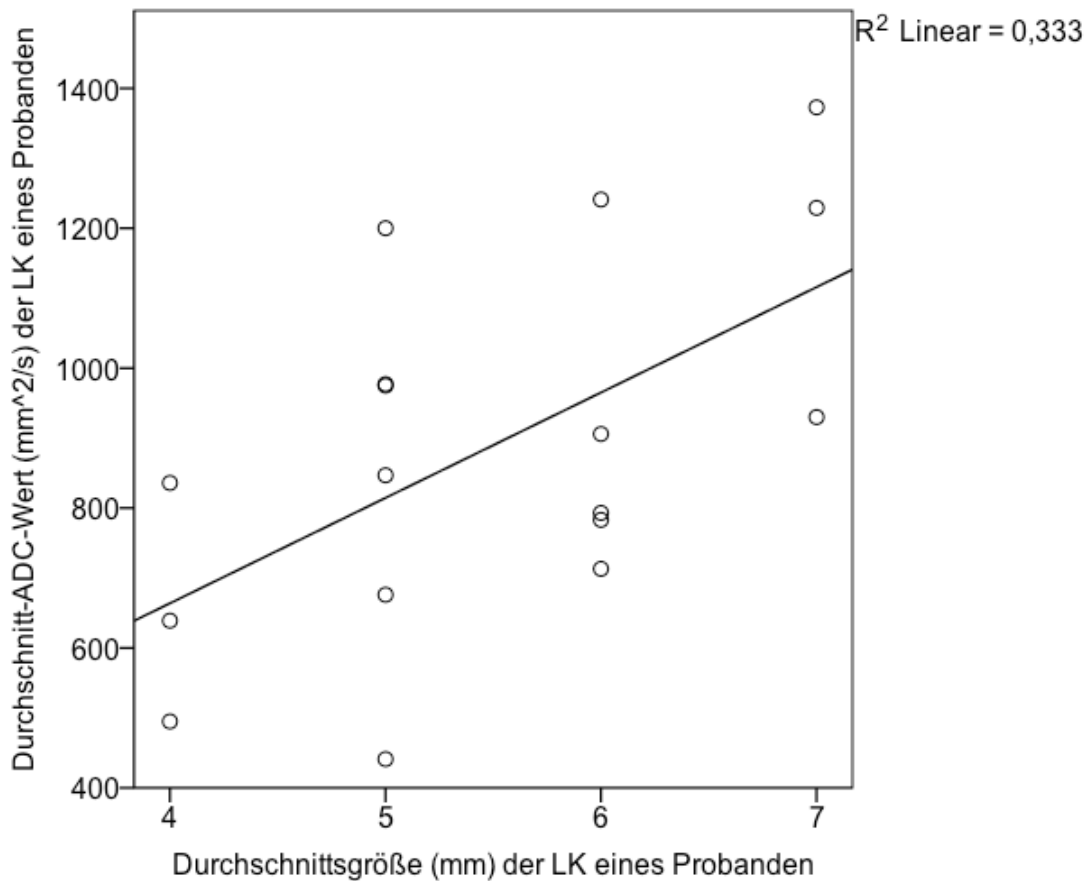


Abbildung 27: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Durchschnittsgröße der Lymphknoten für alle Patienten ($r = 0.577$; $R^2 = 0.333$)

Abbildung 28 zeigt einen positiven Zusammenhang zwischen den gemessenen Lymphknotengrößen in der T2w-MRT und der DWI-MRT über die gesamte Studienpopulation hinweg. Je größer der Lymphknoten in der T2w-MRT desto größer ist dieser in der DWI-MRT und umgekehrt. Dieser Zusammenhang ist mit einer Pearson-Korrelation von $r = 0.704$ stark ausgeprägt. Eine modellhafte Erklärung ist mit einem $R^2 = 0.495$ jedoch nicht möglich. Betrachtet man die einzelnen Subgruppen, so ist dieser Zusammenhang am stärksten in der Patientengruppe ohne neoadjuvante Therapie ($r = 0.742$; $R^2 = 0.550$) bzw. positivem Lymphknotenstatus pN+ ($r = 0.776$; $R^2 = 0.602$) ausgeprägt (siehe Abbildung 29 und 30). In der Gruppe nach neoadjuvanter Therapie ($r = 0.624$; $R^2 = 0.390$) bzw. mit negativem Lymphknotenstatus pN- ($r = 0.597$; $R^2 = 0.306$) fällt die Stärke des Zusammenhangs geringer aus. Leider ist eine modellhafte Erklärung auf Grund der zu geringen Regression in keiner der Gruppen möglich.

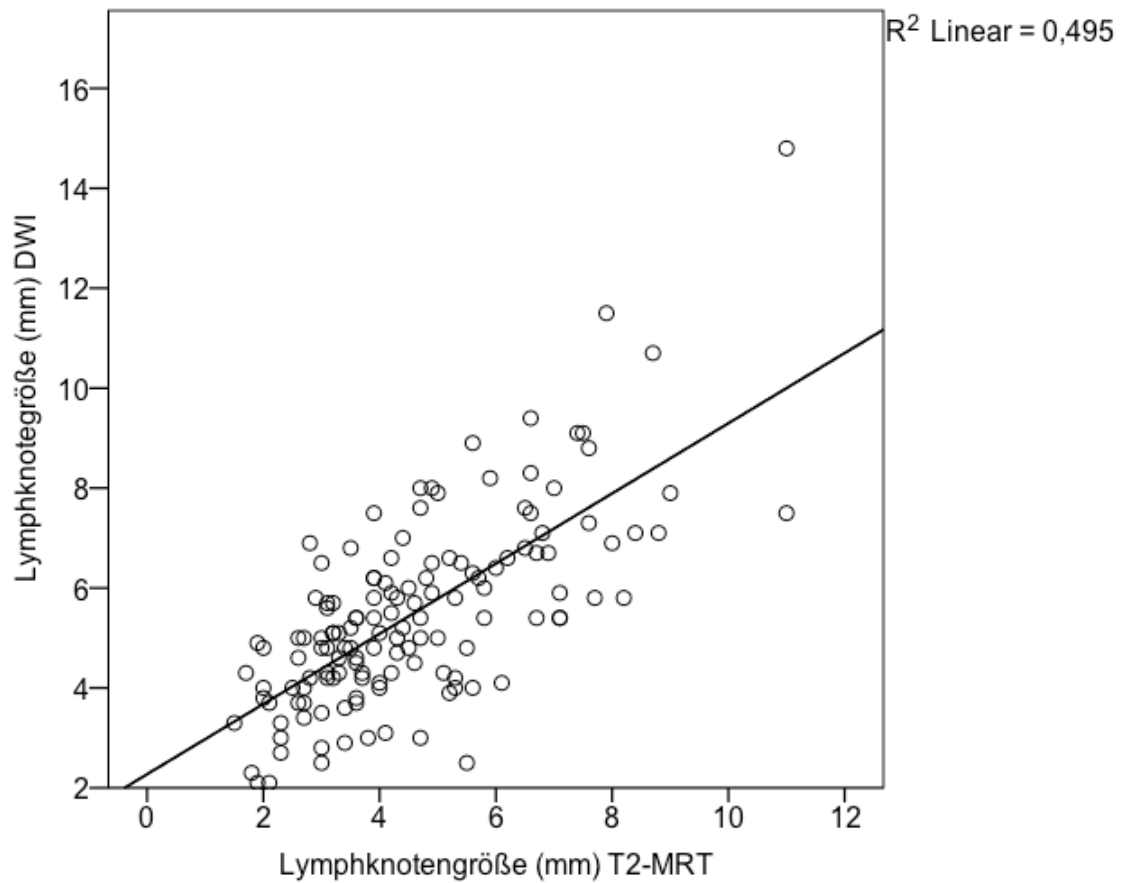


Abbildung 28: Zusammenhang zwischen Lymphknotengröße in der T2w-MRT und der DWI-MRT für alle Patienten ($r = 0.704$; $R^2 = 0.495$)

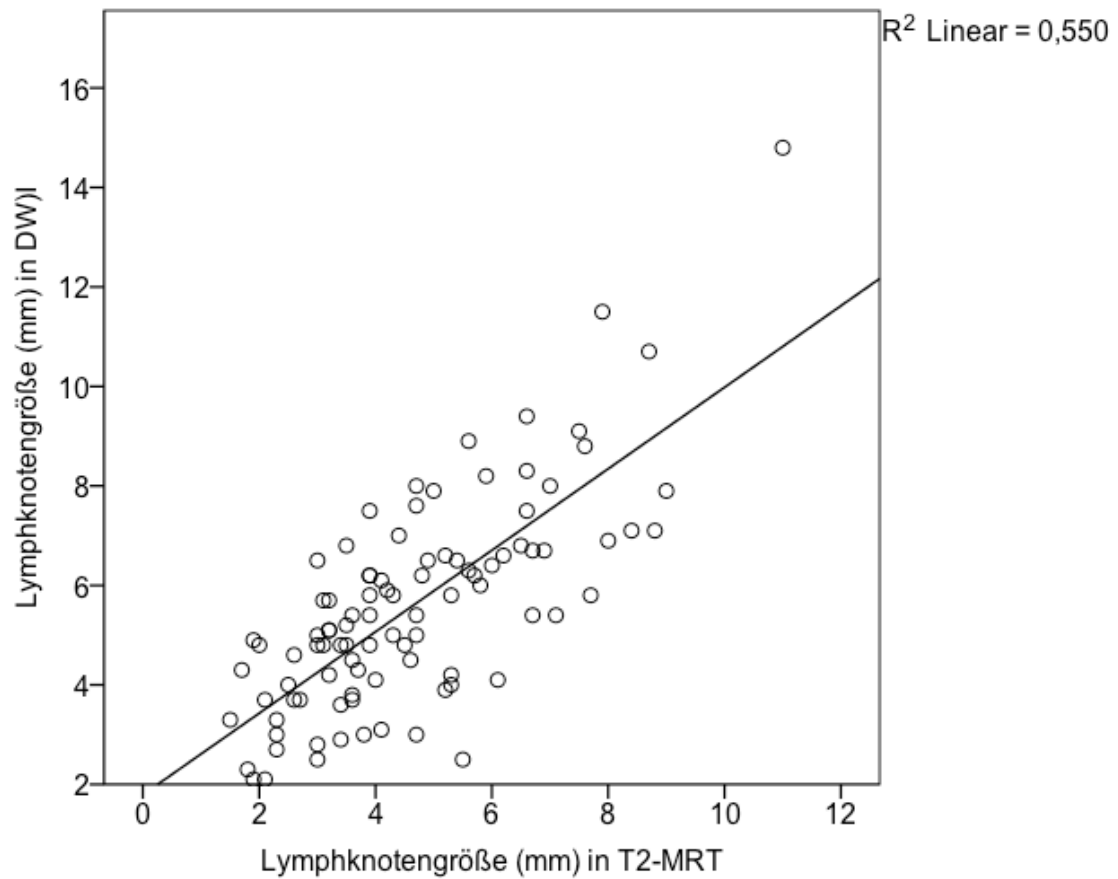


Abbildung 29: Zusammenhang zwischen Lymphknotengröße in der T2w-MRT und der DWI-MRT für Patienten ohne neoadjuvante Therapie ($r = 0.742$; $R^2 = 0.550$)

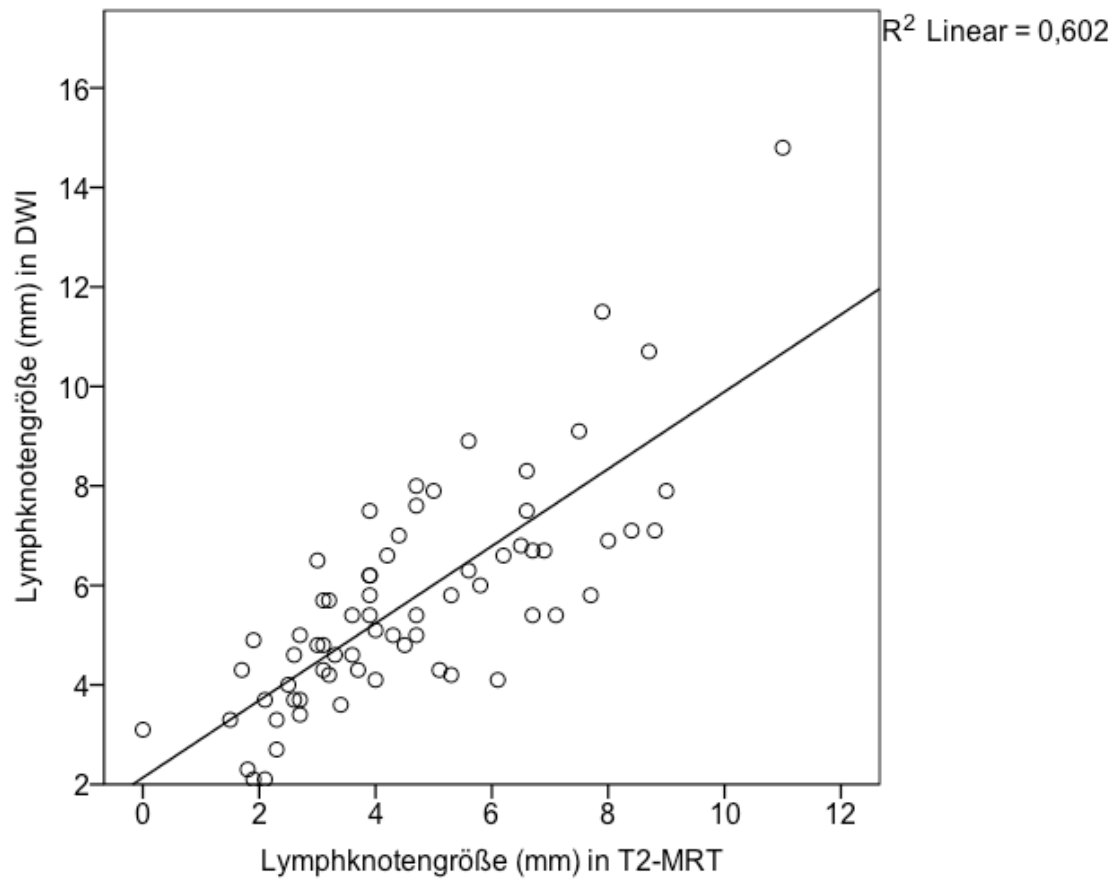


Abbildung 30: Zusammenhang zwischen der Lymphknotengröße in der T2w-MRT und der DWI-MRT für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus pN+ ($r = 0.776$; $R^2 = 0.602$)

4 Diskussion

Das Rektumkarzinom ist eine der häufigsten Krebsarten bei beiden Geschlechtern in Deutschland und der Welt (Jemal et al. 2011; "Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). Um für jeden erkrankten Patienten die bestmögliche Therapiestrategie festlegen zu können, ist die Charakterisierung des Tumorstadiums von essentieller Wichtigkeit. Dabei nimmt die Beurteilung der regionalen Lymphknoten einen hohen Stellenwert ein. Allerdings gestaltet sich diese mit den bekannten bildgebenden Verfahren bisher noch schwierig (Lambregts, Beets, Maas, Kessels et al. 2011). Neue Verfahren mittels lymphknotenspezifischen MRT-Kontrastmitteln sind vielversprechend (Lambregts, Beets, Maas, Kessels et al. 2011; Will et al. 2006). Auch die diffusionsgewichtete MRT hat in anderen Krebsentitäten zur genaueren Diagnostik von Lymphknotenmetastasen beigetragen (Herneth et al. 2010). Die Forschung zur Anwendung der DWI-MRT zum Staging beim Rektumkarzinom ist gerade im Hinblick auf den Lymphknotenstatus noch überschaubar und sehr heterogen. Die an der Universität Marburg gestartete Studie „StaRdusT - Staging des Rektumkarzinoms in der MRT mit Hilfe von diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen“ möchte diese Frage erstmals an einem großen Patientenkollektiv untersuchen. Die vorliegende Arbeit beschreibt und diskutiert erste Ergebnisse dieser Studie im Hinblick auf die Beurteilung der regionalen Lymphknoten (N-Stadium).

Epidemiologie und Risikofaktoren

Die beobachtete Verteilung der demographischen Daten spiegelt die Risikofaktoren der Erkrankung und die weltweite Verteilung wider. So gelten Alter und Geschlecht als Risikofaktoren für die Erkrankung an einem Rektumkarzinom (Brenner et al. 2014). Dabei sind Männer häufiger betroffen als Frauen und er-

kranken früher (Jemal et al. 2011; "Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). Obwohl die hier untersuchte Studienpopulation relativ klein ist, lassen sich diese Beobachtungen durch die vorgestellten Ergebnisse verifizieren. Etwa 65% der hier untersuchten Patienten waren Männer (11/17) und deren Durchschnittsalter war mit 66 Jahren (Median 68 Jahre) deutlich jünger als das der Frauen mit 72 Jahren (Median 74). Damit ist das hier untersuchte Studienkollektiv jünger als das Durchschnittsalter der neu an einem RK erkrankten Patienten in Deutschland im Jahr 2010 (mittleres Lebensalter (Median) bei Diagnosestellung der Männer 71 und der Frauen 75 Jahre) ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013), spiegelt aber die allgemeine Verteilung von Alter und Geschlecht wider.

TNM- und UICC-Stadien

Auch die hier beobachtete Verteilung der T-Stadien entspricht der Literatur. So werden Rektumkarzinome vor allem in späteren T-Stadien diagnostiziert. Im Jahr 2010 wurden in Deutschland 53% der Rektumkarzinome als T3 und 18% als T4 klassifiziert ("Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). In dem hier vorliegenden Patientenkollektiv wurden 59% der Karzinome histopathologisch in das T3- und 18% in das T4-Stadium eingestuft. Es zeigte sich allerdings kein statistischer Zusammenhang zwischen dem T-Stadium und der in der DWI-MRT gemessenen Tumorgroße. Da das T-Stadium durch die Infiltrationstiefe und damit auch durch die Tumorgroße definiert ist (UICC 2010), wäre ein solcher Zusammenhang zu erwarten. Allerdings wurde in der vorliegenden Studie nur der Durchmesser des Tumors auf dem transversalen Schnitt mit der größten Tumorausdehnung im T2w-MRT-Bild erhoben. Die axiale Tumorausdehnung oder das Tumolvolumen wurde nicht bestimmt. Eine genaue Aussage über die Größe des Tumors ist deshalb nur eingeschränkt möglich.

Des Weiteren zeigte sich bei den Patienten mit positivem Lymphknotenstatus ein Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und dem Alter der Patienten (siehe Abbildung 19). Ältere Patienten mit Metastasen hatten demnach einen größeren Tumor als jüngere. Das Rektumkarzinom ist eine Erkrankung des alten Menschen (Dörfer et al. 2008; "Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013; R. Siegel et al. 2014; R. Siegel et al. 2013; Stevens & Burke 2003) und wird meist

erst spät entdeckt (Dörfer et al. 2008; "Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013). Es ist demnach zu vermuten, dass bei älteren Patienten der Tumor vor Erstdiagnose länger wächst bevor Symptome wahrgenommen werden, somit ein größerer Tumordurchmesser erreicht werden kann und die Wahrscheinlichkeit der Metastasierung steigt. Allerdings könnte dieser Zusammenhang auch bedeuten, dass ältere Patienten bei Symptomen später zum Arzt gehen als jüngere Patienten bzw. die Vorsorgeuntersuchungen weniger in Anspruch nehmen und somit der Tumor später entdeckt wird. Der Zusammenhang zwischen Alter und Tumorgöße spiegelt dann das Patientenverhalten bzw. die Inanspruchnahme medizinischer Versorgung wider. Diese Vermutung wird durch die Ergebnisse von Pox et al. unterstützt (Pox et al. 2012). Die Autoren berichten, dass die Teilnahme an der Darmkrebsvorsorge in verschiedenen Altersgruppen unterschiedlich ist. So nahmen ca. 20% der 65-69-Jährigen und nur ca. 3.5% der über 79-Jährigen die koloskopische Vorsorgeuntersuchung wahr (Pox et al. 2012). Aber auch in dieser Altersgruppe werden noch invasive KRK diagnostiziert. So fanden Kirchgatterer et al. in 8% der über 80-Jährigen koloskopierte Patienten ein Karzinom (Kirchgatterer et al. 2002). Stevens et al. berichten bei den über 80-Jährigen sogar die größte Inzidenz an invasiven KRK im Vergleich zu jüngeren Altersgruppen (Stevens & Burke 2003). Eine Empfehlung über das maximale Alter bis wann eine Koloskopie zur Darmkrebsvorsorge durchgeführt werden soll, besteht auf Grund der geringen Datenlage bisher nicht (Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft) 2013). Koloskopien als Screeningverfahren für KRK sollten dennoch solange durchgeführt werden, bis eine geringe Lebenserwartung den Nutzen der Untersuchung ausschließt (Stevens & Burke 2003). Dafür spricht die hohe Inzidenz bei den über 80-jährigen und der Fakt, dass diese KRK häufig noch kurativ behandelt werden können (Kirchgatterer et al. 2002; Stevens & Burke 2003). Zudem fanden Zhang et al. eine ähnliche 5-Jahres-Überlebensrate über 80-jähriger mit neu diagnostiziertem KRK wie bei jüngeren Patienten (B. Zhang, Fattah & Nakama 2000). Auch die Komplikationsrate der Koloskopie in dieser Altersgruppe ist gering (Pox et al. 2012). Das Alter stellt in der vorliegenden Arbeit somit wahrscheinlich einen Confounder für die Inanspruchnahme der medizinischen

Darmkrebsvorsorge dar. Diese Schlussfolgerung muss als Gegenstand weiterer Studien überprüft werden.

Bei 29% der hier untersuchten Patienten lagen bei Diagnosestellung eine oder mehrere Lymphknotenmetastasen vor (pN+). 89% der auffälligen Lymphknoten dieser Patienten waren proximal des Tumors lokalisiert. Dies deckt sich mit den Beobachtungen in der Literatur (Hojo et al. 1982; Koh, Brown et al. 2006; Koh et al. 2005; Koh, Chau et al. 2008; Morikawa et al. 1994). Koh et al. beschreiben bei fortgeschrittenen Tumoren die Möglichkeit der distalen lymphatischen Metastasierung (Koh, Brown et al. 2006). In der vorliegenden Studie waren 11% der in der Bildgebung auffälligen Lymphknoten bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus distal lokalisiert. Dies konnte in den Stadien T2-T4, jedoch nicht im T1-Stadium, beobachtet werden. Somit wurde auch in dieser Arbeit eine distale Metastasierung nur bei fortgeschrittenen Rektumkarzinomen beobachtet und die Ergebnisse von Koh et al. bestätigt (Koh, Brown et al. 2006).

Mehrere Autoren beschreiben eine Korrelation zwischen T- und N-Stadium. Ein größerer und tiefer infiltrierender Tumor geht mit einer höheren Anzahl an Lymphknotenmetastasen einher (Chang et al. 2012; Guillem et al. 2008; Steup et al. 2002). Dieser Zusammenhang konnte für alle suspekten Lymphknoten in der DWI über die gesamte Studienpopulation nicht nachgewiesen werden. Dies liegt zum einen – wie schon erwähnt – an der Messung der Tumorgöße, welche durch den größten Tumordurchschnitt in der DWI-MRT repräsentiert wird und nicht durch das tatsächliche Tumolvolumen. Zum anderen sind nur ein Bruchteil der in der DWI-MRT suspekten Lymphknoten auch tatsächliche histologisch gesicherte LK-Metastasen. Wenn man davon ausgeht, dass die DWI-MRT auch viele benigne Lymphknoten anzeigt, so sollte kein Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und der Lymphknotenanzahl bestehen. Dafür spricht auch, dass kein Zusammenhang zwischen der Tumorgöße und der Lymphknotenanzahl bei Patienten mit negativem Lymphknotenstatus bzw. ohne neoadjuvante Therapie besteht, da in diesen Patientengruppen keine Metastasen nachgewiesen bzw. zu erwarten sind. Nach neoadjuvanter Therapie konnte allerdings eine höhere Anzahl suspekter Lymphknoten bei größeren Tumoren be-

obachtet werden (siehe Abbildung 17). Geht man davon aus, dass vor allem Patienten mit einem positiven Lymphknotenstatus (UICC-Stadium III und IV) leitliniengerecht eine neoadjuvante Therapie bekommen, so sind in dieser Patientengruppe Metastasen zu erwarten und der Zusammenhang spiegelt die Ergebnisse der Literatur wider. Betrachtet man die Patientengruppe mit positivem Lymphknotenstatus, so sollte sich demnach auch ein Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und der Lymphknotenanzahl zeigen. Dieser stellte sich allerdings in der vorliegenden Studie als negativer Zusammenhang ($r = -0.613$) dar: Je größer der Tumor, desto weniger suspekte Lymphknoten wurden gefunden (siehe Abbildung 18). Dies widerspricht der Literatur. Bei diesem Zusammenhang sind alle in der Bildgebung auffälligen Lymphknoten in die Berechnung eingegangen. Betrachtet man nur die Anzahl der in der histologischen Untersuchung gefundenen Metastasen, so relativiert sich der negative Zusammenhang und wird positiv ($r = 0.104$). Bei einer Anzahl von fünf Patienten mit pathologisch positivem Lymphknotenstatus kann dies der kleinen Studienpopulation geschuldet sein. Die Ergebnisse der Gesamtstudie sind abzuwarten. Es zeigt sich allerdings der Trend, dass Patienten mit Metastasen einen größeren Tumor haben und so der in der Literatur beschriebene Zusammenhang bestätigt werden kann.

In 35% konnten in der vorliegenden Studienpopulation bei Erstdiagnose Fernmetastasen diagnostiziert werden. Dörfer et al. beschreiben dafür etwas niedrigere Prozentsätze von 18-25% (Dörfer et al. 2008). Die hier beobachtete Fernmetastasierung bei Diagnosestellung bei ca. einem Drittel der Patienten bestätigt die Beobachtung vieler Autoren, dass Rektumkarzinome erst in späteren Stadien diagnostiziert werden (Herold 2010; "Krebs in Deutschland 2009/2010" 2013; Piper 2013). Betrachtet man die gesamte TNM-Klassifikation so konnten 35% der hier untersuchten RK in das UICC-Stadium IV und 18% in das UICC-Stadium III eingeordnet werden. Dies deckt sich nicht ganz mit den Werten aus der Literatur. Dörfer et al. beschreiben mehr Karzinome bei Erstdiagnose in UICC-Stadium III (35%) als in IV (25%) (Dörfer et al. 2008). Allerdings wurden auch im hier vorliegenden Patientenkollektiv über 50% der Rektumkarzinome in

die fortgeschrittenen UICC-Stadien III und IV eingeordnet und somit als fortgeschrittene Rektumkarzinome diagnostiziert.

Lymphknoten in der DWI-MRT

Die hier untersuchten benignen und malignen Lymphknoten unterschieden sich in der Bildgebung nicht in ihrer durchschnittlichen Größe (siehe Seite 70). Diese Beobachtung ist mit der Literatur vereinbar. So berichtet Dworak, dass sich die durchschnittlichen Lymphknotengrößen zwischen Metastasen und gesunden Lymphknoten nicht signifikant unterscheiden (Dworak 1991). Zudem beschreiben Mönig et al. und Wang et al., dass die Mehrzahl der Lymphknotenmetastasen kleiner als fünf Millimeter waren (Mönig et al. 1999; Wang et al. 2005). Dies konnte in der vorliegenden Arbeit für die Größe der metastasenverdächtigen Lymphknoten in der T2w-MRT beobachtet werden (siehe Tabelle 15). Allerdings zeigte sich, dass die Lymphknoten in der DWI häufig größer gemessen wurden als in der T2w-MRT (40% der LK unter 5 mm in der T2w-MRT wurden in der DWI-MRT größer 5 mm gemessen). Eventuell führt die geringere Kontrastauflösung im DWI-Bild zu einer unschärferen Abgrenzung des Lymphknotens gegenüber dem Umgebungsgewebe und so zu Messfehlern, welche in einer Überschätzung der Lymphknotengröße resultieren können. Allerdings wurde in der gesamten Studienpopulation und in allen Subgruppen ein positiver Zusammenhang zwischen der gemessenen Größe der Lymphknoten in der T2w-MRT und der DWI-MRT gemessen. Je größer der Lymphknoten in der T2w-MRT desto größer ist dieser in der DWI-MRT und umgekehrt (siehe Abbildung 28-30). Dies spricht dafür, dass der Trend der Lymphknotengröße in beiden bildgebenden Verfahren übereinstimmt und kein grundlegender Messfehler vorliegen kann. Allerdings ist eine grundsätzliche Überschätzung der Lymphknotengröße durch die DWI-MRT dennoch nicht ausgeschlossen. Es spricht aber für die richtige Zuordnung der Lymphknoten zwischen den Verfahren und somit für die Güte der Auswertung. Am stärksten war dieser Zusammenhang bei Patienten ohne jegliche Vorbehandlung ($r = 0.742$) und bei suspekten Lymphknoten ($r = 0.776$). Dies bedeutet im Umkehrschluss, dass bei der Lymphknotengrößenbestimmung nach neoadjuvanter Therapie ($r = 0.624$) und bei asuspekten Lymphknoten ($r = 0.597$) mit besonderer Sorgfalt vorgegangen

werden muss. Für die Beurteilung der Lymphknotengröße sollte deshalb Informationen aus der DWI- und der T2w-MRT einfließen. Zhuang et al. kommen zu einem anderen Ergebnis: Die Autoren können einen signifikanten Unterschied in den Durchmessern von metastatischen und benignen Lymphknoten beim Rektumkarzinom beschreiben und sehen die Beurteilung von Lymphknoten per Größenbestimmung und ADC-Berechnung mittels DWI-MRT als ein genaues Verfahren an (Zhuang et al. 2011). Allerdings benutzen die Autoren ein MRT-Gerät mit 3.0T als Magnetfeldstärke. Diese Technik könnte durch ihre höhere Kontrastauflösung im Vergleich zu dem hier verwendeten 1.5T – MRT – Gerät die Genauigkeit tatsächlich erhöhen. Weitere Studien mit 3.0T-MRT-Geräten und dieser Fragestellung müssen durchgeführt werden, um die genaue Wertigkeit der Lymphknotenbeurteilung mittels Durchmesser und ADC-Wert zu bestimmen.

Die mittlere Lymphknotengröße in der DWI-MRT steht weder in Zusammenhang mit dem Alter noch mit der Tumorgröße. Dies steht im Einklang mit der Literatur und spiegelt die Beobachtung wider, dass auch beim Rektumkarzinom eher kleine und solide Lymphknotenmetastasen gefunden werden, welche sich in der Größe nicht von benignen Lymphknoten unterscheiden (Heijnen et al. 2013; Mönig et al. 1999; Wang et al. 2005).

In der Gruppe der Patienten ohne neoadjuvante Therapie hatte ein größerer Anteil der Patienten (57%) Lymphknotenmetastasen als in der Gruppe mit neoadjuvanter Therapie (20%). Das Ziel einer neoadjuvanten Therapie ist das Downstaging des Tumors und damit auch die Therapie von Lymphknotenmetastasen. Eine geringere Anzahl an Lymphknoten nach einer neoadjuvanten Therapie als vor einer solchen, spricht demnach für die Wirksamkeit dieser. In der Literatur lassen sich ähnliche Prozentsätze finden. So beschreiben Autoren in Populationen ohne neoadjuvante RCT bei 20-69% der Patienten lymphatische Metastasen (Akasu et al. 2009; G. Brown et al. 2003; Chang et al. 2012; Halefoglu et al. 2013; Huh et al. 2012; Jao et al. 2010; D. J. Kim et al. 2011; J. H. Kim et al. 2004; Lambregts, Beets, Maas, Kessels et al. 2011; Nascimbeni et al. 2002; Pomerri et al. 2009; Shen et al. 2009; Wang et al. 2005). Alberda et al. und Guillem et al. beobachteten bei Patienten nach neoadjuvanter RCT in circa

20% einen positiven Lymphknotenstatus (Alberda et al. 2013; Guillem et al. 2008). Lambregts et al. beschreiben allerdings noch bei 45% der Patienten einen positiven Lymphknotenstatus nach neoadjuvanter RCT (Lambregts, Beets, Maas, Kessels et al. 2011). Im Gegensatz zu den zuvor erwähnten Studien verwenden die Autoren das Kontrastmittel *Gadofosveset* (*Vasovist*® Bayer Schering Pharma, Berlin, Deutschland) bei der MRT und beschreiben damit eine höhere Genauigkeit in der Beurteilung des Lymphknotenstatus als in der nativen MRT. Außerdem wurden in allen Studien etwas unterschiedliche Therapiestrategien verwendet, sodass die Vergleichbarkeit untereinander schwierig ist. Wahrscheinlich sind die unterschiedlichen Prozentsätze demnach dem zugrundeliegenden bildgebenden Verfahren und dem angewendeten Therapieregime geschuldet.

Tumor und ADC-Messungen

Der mittlere ADC-Wert der hier untersuchten Rektumkarzinome beträgt $1.251 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dieser liegt damit höher als bisher in der Literatur beschrieben (Akashi et al. 2013; Curvo-Semedo et al. 2012; Hosonuma et al. 2006; Kilickesmez et al. 2009; Nasu et al. 2004; Nasu et al. 2012). Nasu et al. beschreiben, dass bei muzinösen Tumoren auf Grund des hohen Muzinanteils und einer geringeren Zelldichte als bei Adenokarzinomen eine höhere Diffusion und somit ein höherer ADC-Wert im Vergleich zu den Adenokarzinomen beobachtet werden kann (Nasu et al. 2012). Da in der vorliegenden Studie eine muzinöse Tumorkomponente kein Ausschlusskriterium war, kann die hier beobachtete höhere Diffusion im Vergleich zur vorliegenden Literatur möglicherweise durch das Vorhandensein muzinöser Tumoranteile und somit durch die zugrundeliegende Histopathologie der Tumore erklärt werden. Eine weitere Möglichkeit ist die Induktion von Tumornekrose durch die Radiochemotherapie. Viele Autoren beschreiben einen Anstieg der Tumor-ADC-Werte nach einer neoadjuvanten Therapie, welcher auf eine erhöhte Diffusion in nekrotischem Gewebe zurückgeführt wird (Barbaro et al. 2012; Cai et al. 2013; Dzik-Jurasz et al. 2002; Genovesi et al. 2013; Ha et al. 2013; Intven et al. 2013; Ippolito et al. 2012; Jung et al. 2012; S. H. Kim et al. 2009; S. H. Kim et al. 2011; Y. C. Kim et al. 2011; Musio et al. 2013; Sun et al. 2010). Auch in der vorliegenden Studie war

der mittlere ADC-Wert der Tumore von Patienten nach einer neoadjuvanten Therapie tendenziell höher als bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie (siehe Seite 68). Zusätzlich kann es bei fortgeschrittenen Tumoren zu Nekroseherden kommen. Da im untersuchten Patientenkollektiv die meisten Tumore in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wurden, kann vom Vorliegen nekrotischer Tumoren ausgegangen werden. Dafür spricht, dass der gemessene mittlere ADC-Wert von fortgeschrittenen Tumoren (T3 + T4-Stadium) tendenziell höher war als der weniger infiltrierender Tumore (T1 + T2-Stadium). Warum diese Unterschiede keine statistische Signifikanz erlangen kann nicht endgültig geklärt werden. Eventuell ist die hier untersuchte Studienpopulation zu klein und die Ergebnisse der Gesamtstudie müssen abgewartet werden. Weitere Studien welche den ADC-Wert von Rektumkarzinomen im Hinblick auf verschiedenen Einflüsse untersuchen, sollten durchgeführt werden um diese Fragen zu klären. Dennoch ist der hier beobachtete hohe ADC-Wert wahrscheinlich durch das Vorliegen von Nekrose auf Grund eines fortgeschrittenen Tumorstadiums oder als Folge der neoadjuvanten Therapie zu erklären.

Alle hier untersuchten Karzinome wurden histopathologisch als mäßig differenziert (G2) eingestuft. Somit konnte der Einfluss des Differenzierungsgrades auf den ADC-Wert nicht untersucht werden. Akashi et al. und Curvo-Semedo et al. konnten niedrigere ADC-Werte bei schlecht bis undifferenzierten Tumoren (G3-4), im Vergleich zu gut bis mäßig differenzierten Tumoren (G1-2) beobachten (Akashi et al. 2013; Curvo-Semedo et al. 2012). Die Ergebnisse der Gesamtstudie mit einer höheren Patientenanzahl müssen abgewartet werden, um zu beurteilen, wie die Beobachtungen dieser Studie die Ergebnisse der Literatur unterstützen.

Insgesamt war ein niedrigerer ADC-Wert mit einem schlechteren Tumorprofil assoziiert. So zeigten Patienten mit fortgeschrittenem Tumorstadium, bestehender Fernmetastasierung und positivem Lymphknotenstatus einen niedrigeren mittleren ADC-Wert als Patienten mit T1/2-Stadium, keinen Fernmetastasen und negativem Lymphknotenstatus. Diese Beobachtungen bestätigen die Ergebnisse von Curvo-Semedo et al. (Curvo-Semedo et al. 2012). Die Autoren beobachteten eine Assoziation zwischen einem niedrigeren ADC-Wert und einem schlechteren Risikoprofil (positiver Lymphknotenstatus, involvierte meso-

rektale Faszie), während ein hoher ADC-Wert mit einem besseren Risikoprofil des Tumors (negativer Lymphknotenstatus, freie mesorektale Faszie) verbunden war (Curvo-Semedo et al. 2012). Auch Akashi et al. konnten niedrigere ADC-Werte bei einem schlechteren Risikoprofil (involvierte mesorektale Faszie, CEA-Level ≥ 5 ng/mL, Lokalrezidive) beobachten, auch wenn diese Unterschiede – wie in der vorliegenden Studie – nicht statistisch signifikant waren (Akashi et al. 2013). Elmi et al. und Barbaro et al. konnten einen Zusammenhang zwischen niedrigen ADC-Werten und schlechtem Tumoransprechen auf eine neoadjuvante Therapie beobachten (Barbaro et al. 2012; Elmi et al. 2013). Die Autoren schlussfolgern, dass der ADC-Wert als potentieller Biomarker für die Tumoraggressivität von Rektumkarzinomen fungieren kann. Dies kann durch die hier beschriebenen Beobachtungen unterstützt werden. Allerdings gibt es auch Autoren die einen niedrigeren ADC-Wert mit einem positiven Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie korrelieren (Intven et al. 2013; Jung et al. 2012; Lambrecht et al. 2010; Lambrecht et al. 2012; Sun et al. 2010). Da die bisherigen Studien sowohl niedrige als auch hohe ADC-Werte mit schlechten Tumorcharakteristika verbinden, müssen weitere Studien zur Vorhersage von Tumoransprechen und biologischem Tumorverhalten in Abhängigkeit vom beobachteten ADC-Wert durchgeführt werden, um den wahren Zusammenhang erfassen zu können.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die hier untersuchten Tumore einen hohen ADC-Wert auf Grund muzinhaltiger Tumorkomponenten oder therapie- bzw. tumorinduzierter Nekroseareale aufweisen. Ein hoher ADC-Wert war zudem mit einem besseren Risikoprofil des Tumors (T1/2, pN-, M0) assoziiert als ein niedrigerer ADC-Wert (T3/4, pN+, M1).

Lymphknoten und ADC-Messungen

Der mittlere ADC-Wert aller Lymphknoten des vorliegenden Studienkollektivs wurde mit $0.928 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ gemessen. Dabei liegen die meisten hier untersuchten Lymphknoten (57%) in einem ADC-Wertebereich zwischen $0.501 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Über das gesamte Patientenkollektiv hinweg kann kein signifikanter Unterschied zwischen den LK-ADC-Werten der Patienten mit positiver und negativer Lymphknotenpathologie beobachtet werden

(siehe Abbildung 13). Die Ursache für dieses Ergebnis könnte im inhomogenen Patientenkollektiv liegen, da sich darin sowohl Patienten ohne Vorbehandlung als auch nach neoadjuvanter Therapie befanden. Untersucht man die LK-ADC-Mittelwerte dieser beiden Subgruppen (+/-neoadjuvanter Therapie) so zeigt sich, dass Patienten ohne neoadjuvante Therapie einen signifikant höheren LK-ADC-Mittelwert aufweisen als Patienten nach neoadjuvanter Therapie (siehe Abbildung 14). Diese Beobachtung steht in Kontrast zu den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen, dass eine neoadjuvante Therapie auf Grund der Induktion von Nekrose eine höhere Diffusion und somit einen Anstieg der ADC-Werte des therapierten Gewebes nach sich zieht (Dzik-Jurasz et al. 2002; Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011). Allerdings beschreiben Hein et al., dass die ADC-Werte von Rektumkarzinomen nach einem initialen Anstieg innerhalb der ersten Woche nach neoadjuvanter Therapie signifikant und kontinuierlich bis zur vierten posttherapeutischen Woche abnahmen. Dies führen die Autoren auf eine therapieinduzierte Fibrose zurück (Hein, Kremser, Judmaier, Griebel, Pfeiffer et al. 2003). Auch bei anderen Fragestellungen zeigt sich ein niedriger ADC-Wert mit dem Fibrosierungsgrad eines Gewebes korreliert. So zeigt ein höherer Fibrosierungsgrad bei Leberfibrose einen niedrigeren ADC-Wert (Bakan, Inci, Bakan, Gokturk & Cimilli 2012). Auch bei Ösophaguskarzinomen ist eine negative Korrelation zwischen dem ADC-Wert und der Kollagenmenge im Stroma beschrieben (Aoyagi et al. 2012). Der niedrige LK-ADC-Wert nach neoadjuvanter Therapie in der vorliegenden Studie gibt demnach einen Hinweis auf das Vorliegen einer eingeschränkten Diffusion auf Grund fibrotischer Umbauprozesse innerhalb der Lymphknoten.

Es konnten keine signifikanten Unterschiede der mittleren LK-ADC-Werte in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter, T-/M-Stadium oder histopathologischem Grading beobachtet werden. Zum Zeitpunkt des Abschlusses dieser Arbeit liegen keine Studien zu Lymphknotenmetastasen beim Rektumkarzinom vor, welche diese Unterschiede untersucht haben. Akashi et al. untersuchten ADC-Wert-Unterschiede beim Rektumkarzinom selbst. Es konnten jedoch keine Unterschiede in den ADC-Werten in Abhängigkeit vom T-Stadium und N-Stadium beobachten werden (Akashi et al. 2013). Die Autoren beschreiben allerdings signifikante Unterschiede im mittleren ADC-Wert in Abhängigkeit von der histo-

logischen Differenzierung des Tumors: In gut differenzierten Tumoren war der ADC-Wert signifikant höher als in schlecht differenzierten Tumoren (Akashi et al. 2013). Auch Curvo-Semedo et al. beobachteten signifikant niedrigere mittlere ADC-Werte bei schlechter histologischer Differenzierung des Rektumkarzinoms (Curvo-Semedo et al. 2012). Einen statistisch signifikanten Unterschied in den ADC-Werten in Abhängigkeit vom T-Stadium können die Autoren jedoch nicht beschreiben (Curvo-Semedo et al. 2012). Für Mamma-Karzinome können Tan et al. keinen signifikanten Unterschied in den ADC-Werten in Abhängigkeit von der histologischen Differenzierung beobachten (Tan et al. 2014). Diese Ergebnisse können nicht direkt mit den hier gemachten Beobachtungen verglichen werden, da die in dieser Arbeit beschriebenen Ergebnisse ADC-Werte der Lymphknotenmetastasen widerspiegeln und nicht des Primärtumors. Beim Rektumkarzinom scheint aber ein Unterschied zwischen den ADC-Werten in Abhängigkeit der histologischen Differenzierung zu bestehen, welcher für die Lymphknotenmetastasen in dieser Arbeit nicht bestätigt werden konnte. Dies liegt vor allem daran, dass alle hier untersuchten Tumore als mäßig differenziert (G2) eingestuft wurden. Die Ergebnisse der Gesamtstudie und weitere Studien mit dem Ziel der genaueren Charakterisierung von Lymphknotenmetastasen beim RK mittels DWI-MRT müssen abgewartet werden.

Auf Grund der signifikanten Unterschiede der ADC-LK-Mittelwerte zwischen den Patientengruppen mit und ohne neoadjuvante Therapie, wurden diese beiden Subgruppen getrennt voneinander betrachtet.

Innerhalb der Patientengruppe ohne neoadjuvante Vorbehandlung zeigen Lymphknoten von Patienten mit positivem pathologischem Lymphknotenstatus einen signifikant höheren ADC-Mittelwert auf als Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (siehe Abbildung 15). 24% der metastasenverdächtigen Lymphknoten und nur 7% der benignen LK wiesen dabei eine ADC-Wert $> 1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ auf. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0.035$). Diese Beobachtungen widersprechen den meisten Studien, welche für Lymphknotenmetastasen beim Rektumkarzinom signifikant niedrigere ADC-Werte beobachten als für benigne Lymphknoten (Cho et al. 2013; S. H. Kim et al. 2012; Yasui et al. 2009; Zhuang et al. 2011). Lediglich Hejnen et al. können keinen

signifikanten Unterschied zwischen den ADC-Werten benigner und maligner Lymphknoten beim RK beschreiben (Heijnen et al. 2013). Allerdings beschreiben die Autoren, dass die ADC-Werte maligner Lymphknoten dazu tendieren eher niedriger zu sein als die ADC-Werte gesunder. In der Literatur werden diese niedrigeren ADC-Werte der LK-Metastasen durch eine erhöhte Zellularität des Tumors und damit eine verminderte Diffusionsfähigkeit innerhalb des befallenen Lymphknotens im Vergleich zu benignen Lymphknoten begründet (Fortuin, Rooij, Zamecnik, Haberkorn & Barentsz 2013). Heijnen et al. merken zudem an, dass beim Rektumkarzinom häufig kleine und solide Lymphknoten befallen sind (Heijnen et al. 2013) und demnach eine verminderte Diffusionsfähigkeit und ein niedriger ADC-Wert erwartet werden kann.

Das in dieser Studie beobachtete Verhältnis der ADC-Werte maligner und benigner Lymphknoten konnte allerdings bei anderen Tumorentitäten beschrieben werden. So berichtet die Forschungsgruppe um Sumi et al., dass die ADC-Werte von Lymphknotenmetastasen von Kopf-/Halstumoren signifikant höher sind als die ADC-Werte benigner Lymphknoten (Sumi et al. 2003; Sumi, Van Cauteren & Nakamura 2006). Diese Beobachtung begründen die Autoren mit Nekrosenestern innerhalb der metastatischen Lymphknoten, welche zu einer vermehrten Diffusion und damit zu erhöhten ADC-Werten führen (Sumi et al. 2003). Des Weiteren konnten Kamitani et al. und Zhang et al. für Lymphknotenmetastasen bei Mammakarzinomen und Lin et al. für LK-Metastasen bei Zervix- und Uteruskarzinomen höhere ADC-Werte im Vergleich zu benignen Lymphknoten beschreiben (Kamitani et al. 2013; G. Lin et al. 2008; F. Zhang, Zhu, Huang, Niu & Chen 2013). Allerdings wurden in anderen Studien zu diesen Tumorentitäten das genau entgegengesetzte Verhältnis - höhere ADC-Werte für benigne im Vergleich zu malignen Lymphknoten - beschrieben (Abdel Razek, Soliman, Elkhamary, Alsharaway & Tawfik 2006; Chung et al. 2013; de Bondt et al. 2009; Fornasa, Nesoti, Bovo & Bonavina 2012; Holzapfel et al. 2009; Junping, Tongguo, Yunting, Chunshui & Renju 2012; J. K. Kim, Kim, Park, Kim & Cho 2008; Papalia et al. 2012; Si et al. 2014; Vandecaveye et al. 2009; Xue et al. 2008). Es sind demnach sowohl hohe als auch niedrige ADC-Werte für metastatische Lymphknoten in der Literatur beschrieben. Da der ADC-Wert die zugrundeliegenden Diffusionsgegebenheiten des untersuchten

Gewebes widerspiegelt, ist ein Rückschluss auf die Histopathologie des Gewebes möglich (Padhani et al. 2009; Patterson et al. 2008). Sumi et al. führen den in ihrer Studie beobachteten hohen ADC-Wert metastatischer Lymphknoten bei Kopf-/Halstumoren auf nekrotische Areale in diesen zurück (Sumi et al. 2003). In einer anderen Studie zur diagnostischen Darstellung lymphatischer Metastasen bei Kopf-/Halstumoren konnten Herneth et al. einige Lymphknotenmetastasen mit hohen ADC-Werten beobachten (Herneth et al. 2010). Diese zeigten in der DWI-MRT und T2w-MRT ein heterogenes Muster, welches von den Autoren als Hinweis für das Vorliegen nekrotischer Areale gewertet wurde. Zudem wiesen diese heterogenen Lymphknoten signifikant höhere ADC-Werte auf als homogen erscheinende Lymphknoten (Herneth et al. 2010). In der aktuellen Studie von Chiaradia et al. zu Lebermetastasen beim Rektumkarzinom konnten die Autoren zeigen, dass der mittlere ADC-Wert der Lebermetastasen nur mit dem Grad an Tumornekrose, nicht aber mit vitalem Tumorgewebe korrelierte (Chiaradia et al. 2014). Je höher der Anteil an Nekrose innerhalb der Lebermetastase, desto höher der ADC-Wert (Chiaradia et al. 2014). Der in der vorliegenden Arbeit beobachtete hohe ADC-Wert für maligne Lymphknoten könnte demnach Ausdruck solcher nekrotischer Areale innerhalb der metastatischen Lymphknoten sein. Heijnen et al. merken jedoch an, dass Lymphknotenmetastasen von Kopf-/Halstumoren eher groß und viele nekrotische Areale enthalten und dies nicht auf Lymphknotenmetastasen beim Rektumkarzinom übertragen werden kann, da dessen Metastasen häufig in kleinen, soliden Lymphknoten gefunden werden (Heijnen et al. 2013). Allerdings zeigte sich in der vorliegenden Studie ein Zusammenhang zwischen der mittleren Lymphknotengröße und dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten. Größere Lymphknoten gehen mit einem höheren ADC-Wert einher. Da in der Patientengruppe ohne neoadjuvante Therapie LK-Metastasen signifikant höhere ADC-Werte aufwiesen, kann davon ausgegangen werden, dass in dieser Population die LK-Metastasen größer als benigne LK sind (6 ± 1 mm vs. 5 ± 1 mm). Allerdings war dieser Größenunterschied nicht statistisch signifikant. Dennoch sprechen die präsentierten Ergebnisse tendenziell für das Vorliegen großer Lymphknoten mit nekrotischen Herden in dieser Patientenpopulation ohne neoadjuvante Therapie.

Ein weiterer Erklärungsansatz für die in dieser Studie beobachteten hohen ADC-Werte metastatischer Lymphknoten beschreiben Lin et al. (G. Lin et al. 2008). Die Autoren gehen davon aus, dass die Zellularität und Mikroarchitektur von Lymphknotenmetastasen Ähnlichkeiten mit dem zugrundeliegenden Primärtumors aufweisen und sich demnach auch die ADC-Werte des Primärtumors und der Lymphknotenmetastasen ähneln sollten (G. Lin et al. 2008). Wie bereits diskutiert, wurden die meisten Tumoren in den fortgeschrittenen UICC-Stadien III und IV diagnostiziert. Je fortgeschrittener und entdifferenzierter ein Karzinom, desto eher kommt es zum Zellzerfall innerhalb des Tumors (Patterson et al. 2008). Wie schon erwähnt, ist zudem der mittlere ADC-Wert der hier untersuchten Tumoren im Vergleich zur Literatur hoch. Dies ist wahrscheinlich auf eine erhöhte Diffusionsfähigkeit durch das Vorliegen muzinöser und/oder nekrotischer Tumorkomponenten zurückzuführen. Stimmt die Annahme von Lin et al., so sollten sich diese histopathologischen Charakteristika des Primärtumors auch in den Lymphknotenmetastasen widerspiegeln (G. Lin et al. 2008). Dies würde somit auch für Nekrosen innerhalb der Lymphknoten sprechen und den hier beobachteten hohen ADC-Wert erklären. Demnach sollte ein Zusammenhang zwischen dem ADC-Wert der Tumoren und den korrespondierenden Lymphknoten-ADC-Werten zu beobachten sein. Dieser war allerdings für Patienten ohne neoadjuvante Therapie nicht zu beobachten (siehe Seite 86).

Jedoch zeigte sich ein tendenzieller Zusammenhang zwischen dem mittleren ADC-Wert der Lymphknoten mit dem Alter der Patienten ohne neoadjuvante Therapie ($r = 0.608$; siehe Abbildung 20). Je älter diese Patienten waren, desto höher war der korrespondierende mittlere ADC-Wert der Lymphknoten. Dieser Zusammenhang war nur in dieser Subgruppe messbar. Wenn der ADC-Wert die Diffusionsfähigkeit widerspiegelt und hohe ADC-Werte in Lymphknotenmetastasen mit Nekrose und niedrige mit soliden Tumorverbänden oder Fibrose assoziiert sind, so scheinen ältere Patienten eher nekrotische Tumormetastasen zu haben, im Vergleich zu jüngeren Patienten. Dies deckt sich mit der schon diskutierten Annahme, dass Tumore älterer Patienten eventuell später diagnostiziert werden als die junger Patienten. Allerdings sollte dieser Effekt dann auch über die gesamte Studienpopulation sowie in den anderen Subgrup-

pen nachweisbar sein. Warum dies nicht der Fall ist, kann hier nicht endgültig geklärt werden.

Zusammenfassend lässt sich für die Patientengruppe ohne neoadjuvante Therapie festhalten, dass metastatische Lymphknoten größer sind und einen höheren mittleren ADC-Wert aufweisen als benigne Lymphknoten. Dies lässt sich wahrscheinlich durch vorhandene Nekroseherde in den Lymphknotenmetastasen erklären. Diese sind bei älteren Patienten eher zu finden als bei jüngeren Patienten.

Betrachtet man die Patientengruppe nach neoadjuvanter Therapie so lässt sich das genau gegenteilige Bild erkennen. Hier zeigt sich ein signifikant höherer mittlerer ADC-Wert für benigne Lymphknoten im Vergleich zu Lymphknotenmetastasen (siehe Abbildung 16). Dabei liegt mit 71% die Mehrzahl der ADC-Werte der Lymphknotenmetastasen unter $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ und mit 54.5% die Mehrzahl der ADC-Werte benigner Lymphknoten über $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$. Dies steht im Widerspruch zu der Annahme, dass eine neoadjuvante Therapie Nekrosen induziert, welche die Diffusionsmöglichkeiten im Gewebe erhöhen und somit zu höheren ADC-Werten führen. Bisher gibt es nur eine Studie die sich mit dem Verhalten der Lymphknoten-ADC-Werte bei einem zugrundeliegenden Rektumkarzinom nach einer neoadjuvanten Therapie beschäftigt. Darin beschreiben Lambregts et al. einen signifikant höheren ADC-Wert für Lymphknotenmetastasen sechs bis acht Wochen nach einer neoadjuvanten Therapie im Vergleich zu benignen Lymphknoten und führen dies auf therapieinduzierte Nekrosen zurück (Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011). Allerdings konnten die Autoren trotz neoadjuvanter Therapie auch Lymphknotenmetastasen mit weitestgehend erhaltener Struktur ohne Nekrose finden. Diese weisen einen niedrigeren mittleren ADC-Wert auf und unterscheiden sich nicht von dem benignen Lymphknoten. Insgesamt beobachten die Autoren eine starke Überschneidung zwischen den ADC-Werten benigner und maligner Lymphknoten (Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011). Ähnliche Ergebnisse beschreiben Chen et al. an einem VX2-Tumor-Hasenmodell (Chen et al. 2011). Innerhalb der ersten Woche nach der Bestrahlung der Hasen mit einer Gesamtenergiedosis von zehn Gray konnten die Autoren einen signifikanten Anstieg der ADC-Werte der malignen

Lymphknoten beobachten. In der histologischen Untersuchung konnte schon am dritten posttherapeutischen Tag einzelne Zellnekrosen innerhalb der Lymphknotenmetastasen festgestellt werden. Dieser Zelluntergang innerhalb der Lymphknoten nahm im Verlauf der Woche zu und begründete die ansteigenden ADC-Werte (Chen et al. 2011). Da die hier beobachteten Lymphknotenmetastasen größtenteils niedrige ADC-Werte aufweisen ist das Vorhandensein therapieinduzierter Nekrosen unwahrscheinlich. Patterson et al. beschreiben, dass es je nach Zeitpunkt der Bildgebung im Verhältnis zum Therapiebeginn verschiedene Möglichkeiten für eine ADC-Wert-Änderung gibt (Patterson et al. 2008). Zum einen kann es initial nach Therapiebeginn auf Grund von Zellschwellung und der damit verbundenen Abnahme des Extrazellularraums zu einer Verminderung der Diffusionskapazität und damit zu einem Absinken des ADC-Wertes kommen (Hortelano et al. 2001; Patterson et al. 2008). Zum anderen steigt die Diffusionskapazität und damit der ADC-Wert auf Grund therapieinduzierter Nekrose wegen der damit einhergehenden Zellschrumpfung, Membranzerstörung und des verminderten Blutflusses im Verlauf der Therapie an. Nach dem Absterben der Zellen gibt es zwei Möglichkeiten: Entweder regeneriert sich das Gewebe, es kommt zur Verdichtung und Fibrosierung, oder überlebende Tumorzellen replizieren sich und es kommt zu erneutem Wachstum vitaler therapieresistenter Tumorzellen. Beide Möglichkeiten gehen mit einer eingeschränkten Diffusionsfähigkeit und somit mit einem verminderten ADC-Wert einher (Patterson et al. 2008). Diese Theorie beinhaltet somit die Beobachtungen von Hein et al., welche mit dem Fortschreiten der neoadjuvanten Therapie ein Absinken der ADC-Werte des Rektumkarzinoms auf Grund von Fibrose beobachten konnten (Hein, Kremser, Judmaier, Griebel, Pfeiffer et al. 2003). Je nachdem zu welchem Zeitpunkt die Bildgebung im Verhältnis zum Therapiebeginn der neoadjuvanten Therapie durchgeführt wurde, können die hier beobachteten niedrigen ADC-Werte der metastasensuspekten Lymphknoten also eine Zellschwellung, eine Fibrose oder sogar erneutes Wachstum vitaler therapieresistenter Tumorzellen anzeigen. Letzteres ist nicht unwahrscheinlich, da in dieser Gruppe Metastasen mit noch vitalem Tumorgewebe vermutet werden. Um allerdings sicher zwischen Fibrose oder Tumorwachstum unterscheiden zu können, empfehlen Patterson et al. die zusätzliche Durchführung

einer FDG-PET oder einer dynamisch kontrastverstärkten MRT (Patterson et al. 2008). Dies war im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht möglich. Die zugrundeliegende Histologie der hier beobachteten tiefen ADC-Werte metastasensusppekter Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie ist demnach nicht endgültig zu klären.

Wie weiter oben schon diskutiert zeigt sich für die Patientengruppe nach neoadjuvanter Therapie ein positiver Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und der Lymphknotenanzahl ($r = 0.654$; siehe Abbildung 17). Auch die Tumorgröße und der mittlere ADC-Wert der Lymphknoten ($r = 0.708$; siehe Abbildung 24) sowie die mittlere Lymphknotengröße in der DWI-MRT und der mittlerer ADC-Wert der entsprechenden LK ($r = 0.637$; siehe Abbildung 27) zeigen einen positiven Zusammenhang. Demnach ist in dieser Patientengruppe ein größerer Tumor mit einer höheren Anzahl an Lymphknoten und einem höheren ADC-Wert derer assoziiert. Außerdem sind bei größeren Lymphknoten höhere ADC-Werte zu beobachten. Allerdings zeigen in dieser Patientengruppe benigne Lymphknoten höhere ADC-Werte als maligne. Innerhalb dieser benignen Lymphknoten müssen unspezifische zelluläre Reaktionen stattgefunden haben, welche zu einer Größenzunahme des Lymphknotens und zu einer Erhöhung der Diffusionskapazität geführt haben. Eine Möglichkeit ist eine Wassereinlagerung im Interstitium (Ödem), welche zu einem Anschwellen der Lymphknoten und zu einer freieren Diffusion der Wassermoleküle und damit zu hohen ADC-Werten führen würde (Boone et al. 2013).

Zusammenfassend ist für die Gruppe nach neoadjuvanter Therapie festzuhalten, dass Lymphknotenmetastasen signifikant niedrigere ADC-Werte aufweisen als benigne Lymphknoten. Dies ist je nach Zeitpunkt der Bildgebung nach dem Therapiebeginn durch eine Zellschwellung, Fibrosierung oder erneutes Wachstum therapieresistenter vitaler Tumorzellen zu erklären. Zudem haben diese Patienten eine höhere Anzahl an Lymphknoten, größere Lymphknoten und einen höheren ADC-Werte dieser wenn der zugrundeliegende Tumor größer ist. Dies trifft allerdings auch für benigne Lymphknoten zu, sodass unspezifische zelluläre Reaktionen (wie z.B. ein Ödem) vorliegen müssen.

Zusammenhang zwischen mittlerem LK-Durchmesser und mittlerem LK-ADC-Wert

In der vorliegenden Arbeit konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der mittleren Lymphknotengröße (größter Durchmesser in der DWI-MRT) und dem mittleren ADC-Wert der entsprechenden Lymphknoten über die gesamte Studienpopulation hinweg und in allen Subgruppen beobachtet werden (siehe Abbildung 27). Größere Lymphknoten gingen mit einem höheren ADC-Wert einher, egal ob dieser Lymphknoten in der Bildgebung oder Histologie als suspekt/maligne bzw. benigne eingestuft wurde. Bei malignen Lymphknoten kann diese Zunahme des ADC-Wertes mit der Größenzunahme des Lymphknotens durch die höhere Wahrscheinlichkeit von Nekrosearealen in fortgeschrittenen und somit größeren Metastasen erklärt werden. Allerdings sind auch bei den benignen Lymphknoten größere Durchmesser mit einem höheren ADC-Wert assoziiert. Es muss demnach eine unspezifische zelluläre Reaktion zugrunde liegen, welche die Größe des Lymphknotens und die Diffusionsfähigkeit erhöht. Eine Möglichkeit ist eine Wassereinlagerung im Interstitium (Ödem), welche zu einem Anschwellen des Lymphknotens und zu einer freieren Diffusion der Wassermoleküle führen würde (Boone et al. 2013). Dass die Größe eines Durchmessers kein valides Kriterium ist wurde ausführlich im Grundlagenteil diskutiert (siehe Seite 22-23). Allerdings liegt in der Literatur eher das Augenmaß darauf, dass auch kleine Lymphknoten Metastasen enthalten können (Mönig et al. 1999; Wang et al. 2005) und nicht –wie hier beobachtet- auch große Lymphknoten nur reaktiv verändert sein können. Wenn allerdings sowohl maligne als auch benigne Lymphknoten hohe Durchmesser und hohe ADC-Werte erreichen können, ist eine Unterscheidung mittels DWI-MRT alleine nicht möglich. Auch Lambregts et al. kommen zu dieser Schlussfolgerung, nachdem sie eine große Überschneidung zwischen den ADC-Werten maligner und benigner LK nach neoadjuvanter Therapie beobachten konnten (Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011). Im Gegensatz dazu beobachteten Zhuang et al. einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Lymphknotenmetastasen und benignen Lymphknoten in deren Durchmessern und ADC-Werten und schlussfolgern daraus, dass die DWI-MRT gut zur Lymphknotenbeurteilung herangezogen werden kann (Zhuang et al. 2011). Die in dieser Arbeit beobachteten Sensitivitäten und

Spezifitäten für die DWI-MRT zur Lymphknotenbeurteilung beim Rektumkarzinom wird weiter unten diskutiert. Es bleibt allerdings hier zu bemerken, dass sowohl maligne als auch benigne Lymphknoten große Durchmesser und hohe ADC-Werte aufweisen können. Eine histologische Erklärung dafür kann bisher nicht sicher gegeben werden. Weitere Studien mit größeren Patientengruppen und einheitlichen Standards in der bildgeberischen Technik müssen durchgeführt werden, um die histologischen Hintergründe zu erörtern.

Zusammenhang zwischen Tumorgröße und mittlerem ADC-Wert der LK

Es konnte ein positiver Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem mittleren ADC-Wert der Lymphknoten für die gesamte Studienpopulation und die Subgruppe nach neoadjuvanter Therapie und mit negativem Lymphknotenstatus beobachtet werden (siehe Abbildung 23 und 24). Dieser Zusammenhang wurde bisher für Lymphknotenmetastasen beim Rektumkarzinom nicht beschrieben. Wie schon diskutiert sind große und fortgeschrittenen Tumore eher entdifferenziert und es besteht somit eine höhere Wahrscheinlichkeit nekrotischer Areale (Patterson et al. 2008). Stimmt die Theorie von Lin et al., dass Lymphknotenmetastasen in ihren zellulären Strukturen dem Primärtumor ähneln, dann kann davon ausgegangen werden, dass der hohe ADC-Wert der Lymphknoten großer Tumoren auf Grund von Nekrosen zustande kommt (G. Lin et al. 2008). In der Subgruppe nach neoadjuvanter Therapie könnten diese Nekrosen auch therapieinduziert sein. Allerdings zeigen auch Patienten ohne maligne Lymphknoten diesen Zusammenhang. Demnach induzieren große Tumore auch in benignen Lymphknoten reaktive Veränderungen die zu einer Zunahme des ADC-Wertes führen. Wie schon erwähnt kann ein interstitielles Ödem den ADC-Wert eines Gewebes erhöhen (Boone et al. 2013). Eine genaue histologische Erklärung der beobachteten ADC-Werte kann die vorliegende Arbeit nicht leisten. Größere Tumore scheinen aber einen höheren ADC-Wert sowohl in benignen als auch in malignen Lymphknoten zu induzieren. Weitere Studien müssen dieser Fragestellung nachgehen, um die Bedeutung dieser Beobachtung einschätzen zu können.

Diagnostische Genauigkeit der DWI-MRT und ADC-Map für das N-Stadium

Wurde für die Beurteilung des Lymphknotenstatus nur die Signalintensität im DWI-MRT-Bild herangezogen, konnten mittels DWI-MRT alle Patienten mit positivem Lymphknotenstatus selektiert werden (5/5). Allerdings versagte das Verfahren bei der Selektion der Patienten mit negativem Lymphknotenstatus (0/12), sodass es zu einer starken Überdiagnostik kam (Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW entsprechend 100%/0%/29%/0%). Auch Mizukami et al. und Kim et al. beschreiben eine hohe Signalintensität sowohl maligner als auch benigner Lymphknoten im DWI-MRT-Bild und können eine Überdiagnostik auf Grund vieler falsch positiv diagnostizierter Lymphknoten durch die DWI-MRT beobachten (S. H. Kim et al. 2012; Mizukami et al. 2011). Die Signalintensität eines Lymphknotens in der DWI-MRT ist demnach alleine kein suffizienter Parameter für eine sichere Beurteilung der Dignität.

Zieht man den ADC-Wert des Lymphknotens zur Beurteilung hinzu, so verbessert sich die diagnostische Genauigkeit. Für Patienten ohne jegliche Vorbehandlung kann in der vorliegenden Studie mit einem ADC-Cut-off-Wert von $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 100%/75%/75%/100% beobachtet werden. In der Literatur sind bisher ADC-Schwellenwerte von $1.0 - 1.495 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ beschrieben (Cho et al. 2013; Heijnen et al. 2013; S. H. Kim et al. 2012; Yasui et al. 2009; Zhuang et al. 2011). Allerdings wurden in diesen Studien Lymphknoten als suspekt gewertet, welche einen ADC-Wert unterhalb des Schwellenwertes aufwiesen und nicht – wie in der vorliegenden Studie – oberhalb des Schwellenwertes. Mit diesen in der Literatur beschriebenen Cut-off-Werten können die Autoren eine Sensitivität/Spezifität zwischen 75 – 94%/ 30 – 88% beobachten. Die hier beobachtete Sensitivität von 100% ist somit die höchste bisher beobachtete Sensitivität für die Beurteilung der Dignität von Lymphknoten beim Rektumkarzinom. Die Sensitivität von 75% ist niedriger als in anderen Studien beschrieben, befindet sich allerdings auch im höheren Niveau.

Im Patientenkollektiv nach einer neoadjuvanten Therapie konnte in der vorliegenden Arbeit mit einem ADC-Cut-off-Wert von $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 100%/75%/50%/100% beobachtet

werden. Für das Rektumkarzinom liegt bisher nur eine Studie vor, welche die diagnostische Genauigkeit der DWI-MRT bei der Lymphknotenbeurteilung nach neoadjuvanter Therapie betrachtet. Lambregts et al. beobachten darin bei einem ADC-Cut-off-Wert von $1.25 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 53%/82%/35%/91%. Durch die Hinzunahme T2-gewichteter MRT-Bilder erhöhte sich die diagnostische Genauigkeit auf eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 56%/99%/89%/92% (Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011). Die in dieser Studie beobachtete Sensitivität von 100% ist demnach deutlich höher und die Spezifität von 75% deutlich niedriger als in der Studie von Lambregts et al. Allerdings ist ein direkter Vergleich zwischen der hier vorliegenden Studie und der Studie von Lambregts et al. schwierig, da sich die Cut-off-Werte sehr stark voneinander unterscheiden. Dies liegt daran, dass in der vorliegenden Studie - wie zuvor schon diskutiert - Lymphknotenmetastasen nach neoadjuvanter Therapie einen signifikant niedrigeren mittleren ADC-Wert aufwiesen als benigne Lymphknoten. In der Studie von Lambregts et al. verhält sich dies genau entgegengesetzt (Lambregts, Maas, Riedl et al. 2011).

Insgesamt fällt auf, dass sich die bisher beschriebenen ADC-Werte und die daraus berechneten diagnostischen Parameter in der Literatur und dieser Arbeit immer unterscheiden. Trotzdem ist zusammenfassend festzuhalten, dass der ADC-Wert die diagnostische Genauigkeit der DWI-MRT im Vergleich zur Signalintensität erhöht. Die DWI-MRT kann demnach zwischen benignen und malignen Lymphknoten unterscheiden. Ein einheitlicher Cut-off-Wert ist allerdings nicht zu definieren. Es sind weitere Studien nötig, um die wahren Verhältnisse zu erforschen. Bis dahin kann die DWI-MRT zur Lymphknotendetektion nützlich sein. Die Beurteilung der Dignität ist allerdings mittels der DWI-MRT alleine auf Grund der starken ADC-Wert Überschneidungen zwischen malignen und benignen Lymphknoten kaum möglich und nur in Verbindung mit der T2w-MRT sinnvoll.

Limitationen

Die vorliegende Arbeit ist durch mehrere Faktoren limitiert. Zum einen sind die hier vorgestellten Ergebnisse nur an einem kleinen Patientenkollektiv entstan-

den. Es müssen die Ergebnisse der Gesamtstudie abgewartet werden, um die Relevanz der hier gemachten Aussagen einschätzen zu können.

Außerdem ist die Bestimmung der Größe und ADC-Werte der Tumore und Lymphknoten anhand einer Schnittebene fehleranfällig. So konnte innerhalb dieser Diskussion eine Überschätzung der Lymphknotengröße durch die DW-MRT nicht ausgeschlossen werden. Es ist demnach fraglich, ob die gemessene Größe die wahren Verhältnisse widerspiegelt. Zum anderen beschreiben Lambregts et al., dass die Größe und Positionierung der ROI's einen starken Einfluss auf die ADC-Werte nimmt und empfehlen deshalb die Bestimmung des ADC-Wertes aus dem gesamten Volumen der Zielstruktur (Lambregts, Beets, Maas, Curvo-Semedo et al. 2011). In der vorliegenden Arbeit wurde der ADC-Wert jedoch nur aus einer Schnittebene bestimmt. Eventuell sind die beobachteten Ergebnisse eher in der Durchführung der ADC- und Größenmessung als in den zellulären Gegebenheiten begründet.

Zum anderen ist die Zeit zwischen der Bildgebung und der Operation sehr variabel (1-51d). Es kann somit nicht ausgeschlossen werden, dass die Bildgebung die wahren Verhältnisse zum Operationszeitpunkt bei einigen Probanden nicht widerspiegelt. Diese Aussage wird durch die Beobachtung verstärkt, dass bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus ein negativer Zusammenhang zwischen der Zeitspanne von MRT und Operation und dem mittleren ADC-Wert der Lymphknoten zu beobachten ist ($r = -0.894$): Je länger die Zeitdauer desto geringer der mittlere ADC-Wert der Lymphknoten (siehe Abbildung 22). Im Gegensatz dazu zeigen Patienten mit negativem Lymphknotenstatus einen positiven Zusammenhang zwischen der Zeitspanne zwischen Bildgebung und Operation und dem mittleren ADC-Wert der Lymphknoten ($r = 0.653$): Je länger die Zeitspanne desto höher der mittlere LK-ADC-Wert (siehe Abbildung 21). Diese Beobachtungen sind nicht alleine durch unterschiedliche Therapiestrategien zu erklären, da in beiden Gruppen (pN+/-) Patienten mit oder ohne neoadjuvante Therapie vertreten sind. Es ist aber anzunehmen, dass sich benigne und maligne Lymphknoten auf Zellebene mit der Zeit unterschiedlich verhalten. So kann es sein, dass nekrotische Lymphknotenmetastasen durch Umbauprozesse und Fibrosierung oder durch erneutes Wachstum therapieresistenter Tumorzellen mit der Zeit eine niedrigere Diffusionskapazität aufweisen und so der entspre-

chende ADC-Wert sinkt. Im Gegensatz dazu scheinen benigne Lymphknoten mit der Zeit eher unspezifisch auf den Tumor zu reagieren und z.B. durch interstitielle Wassereinlagerung die Diffusionskapazität und so der entsprechende ADC-Wert steigt (Patterson et al. 2008). Diese Vermutungen können allerdings durch die vorliegende Arbeit und die bisherige Literatur weder bestätigt noch revidiert werden. Weitere Studien mit langen Nachuntersuchungsphasen sind nötig um diese Fragen zu klären. Dazu ist auch der Zeitpunkt der Bildgebung in Abhängigkeit zum Therapiebeginn relevant. Dieser wurde leider nicht bestimmt. In Hinblick auf die Gesamtstudie sollte überlegt werden, diesen Parameter in die Auswertung mit einzubeziehen.

Des Weiteren wurden bei drei Patienten in der histologischen Aufbereitung weniger als die geforderten zwölf Lymphknoten pro Patient gefunden. Es besteht damit die Möglichkeit, dass Lymphknotenmetastasen bei diesen Patienten übersehen wurden und der Lymphknotenstatus somit nicht wahrheitsgemäß bestimmt wurde. Ein Ausschluss der Patienten mit langen Zeitspannen zwischen MRT und OP oder einer zu geringen Anzahl an histologisch aufgearbeiteten Lymphknoten war in der vorliegenden Arbeit auf Grund der geringen Patientenzahl allerdings nicht möglich, sollte jedoch im Hinblick auf die Gesamtstudie in Betracht gezogen werden.

Zudem sind die hier beschriebenen Cut-off-Werte nicht an einem weiteren Patientenkollektiv validiert. Dies müsste für eine sichere Beurteilung der diagnostischen Genauigkeit der hier postulierten Cut-off-Werte in einer weiteren Studie durchgeführt werden.

Die größte Limitation der vorliegenden Studie liegt jedoch in der nicht zu realisierenden Eins-zu-Eins-Zuordnung der bildgeberisch suspekten Lymphknoten zum Operationspräparat. Es kann deshalb keine eindeutig sichere Aussage gemacht werden, welche suspekten Lymphknoten im MRT-Bild den histologisch gefundenen Lymphknotenmetastasen entsprechen. Die hier vorgestellten Ergebnisse müssen demnach als generelle Trends verstanden und in nachfolgenden Studien validiert werden.

Schlussfolgerung

Das hier untersuchte Patientenkollektiv spiegelt trotz der begrenzten Patientenanzahl die in der Literatur beschriebenen Verteilung und Zusammenhänge in Alter, Geschlecht, TNM- und UICC-Stadien gut wider.

Es konnte ein hoher ADC-Wert der hier untersuchten Tumore auf Grund muzinhaltiger Tumorkomponenten oder therapie- bzw. tumorinduzierter Nekroseareale beobachtet werden. Ein hoher ADC-Wert war zudem mit einem besseren Risikoprofil des Tumors (T1/2, pN-, M0) assoziiert, im Vergleich zu einem niedrigeren ADC-Wert (T3/4, pN+, M1).

Die DWI-MRT kann zu einer Überschätzung des Lymphknotendurchmessers führen. Um diesen zu bestimmen, sollte deshalb immer die Information aus der T2w-MRT hinzugenommen werden. Benigne und maligne Lymphknoten unterscheiden sich allerdings nicht in ihrem Durchmesser.

Die Lymphknotenanzahl von Patienten mit neoadjuvanter Therapie war geringer als bei Patienten ohne neoadjuvante Therapie. Die Therapie scheint demnach wirksam zu sein. Die ADC-Werte der Patienten mit oder ohne neoadjuvante Therapie unterschieden sich signifikant. Dabei war der ADC-Wert der Lymphknoten nach neoadjuvanter Therapie wahrscheinlich auf Grund einer Gewebefibrosierung geringer als bei Lymphknoten ohne neoadjuvante Therapie.

In der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie zeigten metastastische Lymphknoten einen größeren Lymphknotendurchmesser und wahrscheinlich auf Grund von Nekrose höhere ADC-Werte als benigne Lymphknoten. Ältere Patienten in dieser Gruppe hatten zudem tendenziell eher nekrotische Areale in Lymphknoten als jüngere Patienten.

In der Gruppe nach neoadjuvanter Therapie konnten niedrigere ADC-Werte für Metastasen als für benigne Lymphknoten beobachtet werden. Je nachdem Verhältnis des Zeitpunktes der Bildgebung zum Beginn der neoadjuvanten Therapie kann dies durch Zellschwellung, Fibrose oder vitales Tumorgewebe begründet sein.

Generell zeigten größere Lymphknoten höhere ADC-Werte unabhängig von ihrer Dignität. Neben Nekrose innerhalb der Metastasen lässt sich dies durch ein vermutetes Ödem in den benignen Lymphknoten erklären. Die ADC-Werte benignen und malignen Lymphknoten überschneiden sich demnach.

Die Hinzunahme des ADC-Wertes erhöht die diagnostische Genauigkeit der DWI-MRT im Vergleich zur alleinigen Lymphknotenbeurteilung mittels der beobachteten Signalintensität. Die DWI-MRT kann demnach zwischen benignen und malignen Lymphknoten unterscheiden. Ein einheitlicher Cut-off-Wert ist allerdings in den bisherigen Studien nicht zu definieren und die DWI-MRT ist auf Grunde der großen ADC-Wert-Überschneidungen zwischen malignen und benignen Lymphknoten nicht alleine in der Lage die Dignität eines Lymphknotens sicher zu bestimmen. Es sind weitere Studien nötig, um die Lymphknotendignität beim Rektumkarzinom in der Bildgebung sicher bestimmen zu können.

Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschreibt erste Ergebnisse aus der Studie „StaRdusT - Staging des Rektumkarzinoms in der MRT mit Hilfe von diffusionsgewichteten MRT-Sequenzen“. Das Ziel dieser ist das Staging des primären Rektumkarzinoms mittels diffusionsgewichteter MRT (DWI-MRT) und dabei insbesondere die Darstellung und Beurteilung von Lymphknoten.

Dazu wurden 17 Patienten mittels 1.5T-MRT (\pm neoadjuvante Therapie) untersucht, operiert und die Operationsresektate histologisch untersucht. Die Bildgebung erfolgte mittels T1- und T2-gewichteter MRT analog zum MERCURY-Protokoll und zusätzlicher diffusionsgewichteter Sequenzen (b 0, 500, 800). Zwei unabhängige Untersucher beurteilten die Signalintensität der Tumore und der einzelnen Lymphknoten und maßen die *Apparent Diffusion Coeffizienten* (ADC-Wert) in der korrespondierenden ADC-Map. Die mittleren ADC-Werte der Tumoren und Lymphknoten wurden auf Unterschiede in Abhängigkeit von der Durchführung einer neoadjuvanten Therapie (\pm neoadjuvante Therapie), MRT-Parametern (T-, N-, M-Stadium) und histologischen Parametern (positiver/negativer Lymphknotenstatus, histologischer Differenzierungsgrad) untersucht.

Es zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen den mittleren Tumor-ADC-Werten der Gruppen mit negativem und positivem Lymphknotenstatus ($1.134 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.241 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.001$). Es konnten keine signifikanten mittleren ADC-Wert-Unterschiede der Tumore in Abhängigkeit von T-Stadium, M-Stadium, \pm neoadjuvanter Therapie oder histologischer Differenzierungsgrad beobachtet werden. Niedrigere ADC-Werte waren allerdings mit einem aggressiveren Tumorprofil (positiver Lymphknotenstatus, T3-4-Stadium M1-Stadium) assoziiert. Die mittleren Lymphknoten-ADC-Werte unterschieden sich signifikant zwischen den Gruppen mit und ohne neoadjuvanter Therapie ($0.773 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.292 \pm 0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.025$). Innerhalb der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie zeigten Metastasen höhere ADC-Werte als benigne Lymphknoten ($0.958 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $0.786 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.017$). Nach neoadjuvanter Therapie zeigten Metastasen signifikant niedrigere ADC-Werte im Vergleich zu benignen Lymphknoten ($0.731 \pm 0.3 \times$

$10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs. $1.067 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.004$). Mit einem ADC-Cut-off-Wert von $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ bzw. $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ zeigte die DWI für die Differenzierung von Lymphknotenmetastasen eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 100%/75%/75%/100% und 100%/75%/50%/100% in den Gruppen ohne und mit neoadjuvanter Therapie. Wurde nur die Signalintensität in der DWI berücksichtigt, so erreichte die DWI über die gesamte Studienpopulation hinweg eine Sensitivität/Spezifität/PPW/NPW von entsprechend 100%/0%/29%/0%. Es konnten keinen signifikanten Unterschiede in den mittleren Lymphknoten-ADC-Werten in Abhängigkeit vom T-Stadium, M-Stadium oder histologischem Differenzierungsgrad beobachtet werden.

Ein niedriger ADC-Wert eines Tumors scheint demnach mit einem aggressiven Tumorprofil assoziiert. Bei Patienten ohne Vorbehandlung spiegeln hohe ADC-Werte Nekroseherde innerhalb der Lymphknoten wider. Nach neoadjuvanter Therapie kann ein niedriger ADC-Wert –je nach Durchführungszeitpunkt der MRT nach Therapiebeginn– mit einer Zellschwellung, Fibrose oder vitalem Tumorstadium assoziiert sein. Auch benigne Lymphknoten können hohe ADC-Werte und einen großen Durchmesser erreichen. Dies scheint unspezifische zelluläre Reaktionen, wie z.B. ein Ödem, zu reflektieren. Die Hinzunahme von ADC-Werten zur Beurteilung der Lymphknoten in der DWI verbessert die diagnostische Genauigkeit dieser Bildgebung im Vergleich zur Beurteilung mittels Signalintensität alleine. Da sich die ADC-Werte benigner und maligner Lymphknoten stark überschneiden, sollte für die Lymphknotenbeurteilung beim Rektumkarzinom die DWI mit der T2w-MRT kombiniert werden.

Abstract

This study shows primary results from the StaRdust-Study – Staging Rectal cancer with diffusion weighted MRI. The aim of this study was to evaluate the performance of diffusion weighted MRI (DWI) for the staging of rectal cancer, especially the detection and differentiation between benign and malignant lymph nodes in patients with primary rectal cancer.

Seventeen patients underwent 1.5T MRI (\pm neoadjuvant therapy) followed by surgery and histological examination of the resected specimen. Imaging consisted of T1- and T2- weighted MRI according to the MERCURY study protocol and additional DWI (b_0 , 500, 800). Two independent readers analyzed the signal intensity of the primary tumor and each lymph node on DWI. The mean apparent diffusion coefficient (ADC) on the corresponding ADC-Map was measured. The mean ADC values were compared between the subgroups based on the status on neoadjuvant therapy (\pm neoadjuvant therapy), MRI parameters (T-/N-/M-stage) and histological parameters (positive/negative lymph node status, differentiation grade).

Mean tumor ADCs differ significantly between the subgroups with negative and positive lymph node status ($1.134 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $1.241 \pm 0.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.001$). There were no significantly different ADCs between subgroups based on T-stage, M-stage, \pm neoadjuvant therapy and histological differentiation grade, although lower ADCs were associated with a more aggressive tumor profile (positive lymph node status, T3-4 stage, M1 stage). Mean lymph node ADCs differ significantly between groups with and without neoadjuvant therapy ($0.773 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $1.292 \pm 0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.025$). The group without neoadjuvant therapy showed significantly higher ADCs for metastases than benign lymph nodes ($0.958 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $0.786 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.017$). In the group with neoadjuvant therapy, metastases showed significantly lower ADCs than benign lymph nodes ($0.731 \pm 0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ vs $1.067 \pm 0.4 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$; $p = 0.004$). With an ADC cut off value of $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ and $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ the DWI showed a sensitivity/specificity/PPV/NPV of 100%/75%/75%/100% and 100%/75%/50%/100% respectively in the subgroups without and with neoadjuvant therapy for the de-

tection of malignant lymph nodes. Using only the signal intensity the DWI achieved a sensitivity/specificity/PPV/NPV of 100%/0%/29%/0% respectively for the whole study population. There was no significant difference in mean lymph node ADCs based on T-stage, M-stage or histological differentiation grade.

In conclusion, a lower mean tumor ADC seems to be related to a more aggressive tumor profile. For patients without neoadjuvant therapy, high ADCs in metastatic lymph nodes seem to be related to necrosis. After neoadjuvant therapy, low ADCs could reflect cell swelling, fibrosis or viable tumor growth depending on the timing of MRI after therapy onset. Benign lymph nodes can reach high ADCs and a big diameter as well. This seems to reflect unspecific reactive changes like interstitial edema. ADC measurement improves diagnostic precision for the detection of lymph node metastases with DWI compared to signal intensity alone. Because of significant overlap in the ADC values between benign and malignant lymph nodes, DWI should be combined with T2w-MRI for lymph node staging.

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: T-Stadien des Rektumkarzinoms.....	12
Abbildung 2: T2-Relaxation	33
Abbildung 3: Spin-Echo-Sequenz.....	36
Abbildung 4: Stejskal-Tanner-Sequenz	37
Abbildung 5: Schematische Darstellung der DWI-MRT-Signalstärke in gesundem, ödematösem und zellhaltigem Gewebe	39
Abbildung 6: Veränderung des ADC-Werts von Tumorgewebe nach Radiochemotherapie	41
Abbildung 7: Rektumkarzinom in der T2w-MRT und der DWI-MRT.....	59
Abbildung 8: Rektumkarzinom in der DWI-MRT und der ADC-Map.....	59
Abbildung 9: Suspekter Lymphknoten in der T2w-MRT und der DWI-MRT	60
Abbildung 10: Suspekter Lymphknoten in der DWI-MRT und der ADC-Map....	61
Abbildung 11: Anatomische Kompartimente im Operationspräparat.....	62
Abbildung 12: Anatomische Kompartimente in der sagittalen T2w-MRT	63
Abbildung 13: Unterschied zwischen den ADC-Werten von Patienten mit negativer und positiver Lymphknotenpathologie	72
Abbildung 14: Vergleich der ADC-Werte von Patienten ohne und mit neoadjuvanter Therapie.....	73
Abbildung 15: Vergleich der ADC-Werte der Patienten ohne neoadjuvante Therapie und negativer bzw. positiver Lymphknotenpathologie	75
Abbildung 16: Vergleich der ADC-Werte der Patienten nach neoadjuvanter Therapie und negativer bzw. positiver Lymphknotenpathologie	76
Abbildung 17: Zusammenhang zwischen Tumorgröße und der Lymphknotenanzahl pro Patient bei Patienten mit neoadjuvanter Therapie	78
Abbildung 18: Zusammenhang zwischen Tumorgröße und der Lymphknotenanzahl pro Patient bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus	79
Abbildung 19: Zusammenhang zwischen Tumorgröße und Alter bei Patienten mit positivem Lymphknotenstatus	80

Abbildung 20: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit dem Alter für Patienten ohne neoadjuvante Therapie.....	81
Abbildung 21: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Zeit zwischen MRT und OP für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus.....	82
Abbildung 22: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Zeit zwischen MRT und OP für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus	83
Abbildung 23: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Tumorgroße für alle Patienten	84
Abbildung 24: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Tumorgroße für Patienten mit neoadjuvanter Therapie.....	85
Abbildung 25: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Tumorgroße für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus.....	86
Abbildung 26: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit dem mittleren ADC-Wert des Tumors für Patienten mit negativem Lymphknotenstatus.....	87
Abbildung 27: Zusammenhang zwischen dem durchschnittlichen ADC-Wert der Lymphknoten eines Patienten mit der Durchschnittsgröße der Lymphknoten für alle Patienten	88
Abbildung 28: Zusammenhang zwischen Lymphknotengröße in der T2w-MRT und der DWI-MRT für alle Patienten	89
Abbildung 29: Zusammenhang zwischen Lymphknotengröße in der T2w-MRT und der DWI-MRT für Patienten ohne neoadjuvante Therapie	90
Abbildung 30: Zusammenhang zwischen der Lymphknotengröße in der T2w-MRT und der DWI-MRT für Patienten mit positivem Lymphknotenstatus ..	91

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: T-Stadien des Rektumkarzinoms	12
Tabelle 2: N-Stadien des Rektumkarzinoms	14
Tabelle 3: M-Stadien des Rektumkarzinoms	15
Tabelle 4: Stadieneinteilung des Rektumkarzinoms	16
Tabelle 5: Grading von Tumoren	16
Tabelle 6: Sensitivität und Spezifität für CT-Becken, MRT-Becken und ERS ...	19
Tabelle 7: Signalintensität von verschiedenen Geweben in T1- und T2- gewichteten Bildern	35
Tabelle 8: Verhalten von DWI-MRT-Signal und ADC-Wert bei hoher und geringer Diffusion	40
Tabelle 9: Vierfeldertafel für die Berechnung der diagnostischen Parameter der ADC-Werte	64
Tabelle 10: Verteilung der pathologischen TNM und UICC-Stadien	67
Tabelle 11: Lymphknotenstatus bei Patienten ohne und mit neoadjuvanter Therapie	68
Tabelle 12: Übereinstimmung zwischen dem Lymphknotenstatus in der DWI- MRT und der Pathologie für das gesamte Patientenkollektiv	69
Tabelle 13: Lokalisation der Lymphknoten in der T2 gewichteten MRT	69
Tabelle 14: Lymphknotenanzahl in verschiedenen ADC-Wertebereichen	70
Tabelle 15: Lymphknotengröße in T2w-MRT und DWI-MRT	71
Tabelle 16: Lymphknotenanzahl in verschiedenen ADC-Wertebereichen bei Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen	72
Tabelle 17: Lymphknotenanzahl in verschiedenen ADC-Wertebereichen bei Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen in der Gruppe ohne neoadjuvante Therapie	75
Tabelle 18: Pathologischer (pN) und radiologischer (yN) Lymphknotenstatus für Patienten ohne neoadjuvante Therapie bei einem ADC-Cut-off-Wert von $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	76
Tabelle 19: Lymphknotenanzahl in verschiedenen ADC-Wertebereichen bei Patienten mit und ohne Lymphknotenmetastasen in der Gruppe nach neoadjuvanter Therapie	77

Tabelle 20: Pathologischer (pN) und radiologischer (yN) Lymphknotenstatus für Patienten nach neoadjuvanter Therapie bei einem ADC-Cut-off-Wert von $0.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$	77
---	----

Abkürzungsverzeichnis

A. / Aa.	Arteria / Arteriae
Abb.	Abbildung
ADC	Apparent Diffusion Coefficient
BMI	Body Mass Index
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CT	Computertomographie
DWI	Diffusion Weighted Imaging
DWI-MRT	Diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie
EPI	Echo-Planar-Imaging
ERS	Endorektale Sonographie
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FOBT	Faecal occult blood test
Gd-EOB-DTPA	Gadoxetsäure-Dinatrium
HF	High Frequency
J	Jahre
KRK	Kolorektales Karzinom
LK	Lymphknoten
MNDPDP	Mangfodipirtrisodium
MRF	Mesorektale Faszie
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MRT	Magnetresonanztomographie
NPW	negativ prädiktiver Wert
PPW	positiv prädiktiver Wert
RCT	Radiochemotherapie
RK	Rektumkarzinom
s.	siehe
SENSE	Sensitivity Encoding
SPIO	Superparamagnetisches Eisenoxid
T	Tesla
T1	Longitudinale Relaxation

Abkürzungsverzeichnis

T2	Transversale Relaxation
Tab.	Tabelle
TE	Echozeit
TME	Total mesorektale Exzision
TR	Repetitionszeit
UICC	Union for International Cancer Control
V. / Vv.	Vena / Venae

Literaturverzeichnis

- Abdel Razek, A. A., Soliman, N. Y., Elkhamary, S., Alsharaway, M. K. & Tawfik, A. (2006). Role of diffusion-weighted MR imaging in cervical lymphadenopathy. *Eur Radiol*, 16(7), 1468-1477.
- Akashi, M., Nakahusa, Y., Yakabe, T., Egashira, Y., Koga, Y., Sumi, K. et al. (2013). Assessment of aggressiveness of rectal cancer using 3-T MRI: correlation between the apparent diffusion coefficient as a potential imaging biomarker and histologic prognostic factors. *Acta Radiol*.
- Akasu, T., Iinuma, G., Takawa, M., Yamamoto, S., Muramatsu, Y. & Moriyama, N. (2009). Accuracy of high-resolution magnetic resonance imaging in preoperative staging of rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 16(10), 2787-2794.
- Al-Sohaily, S., Biankin, A., Leong, R., Kohonen-Corish, M. & Warusavitarne, J. (2012). Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol*, 27(9), 1423-1431.
- Al-Sukhni, E., Milot, L., Fruitman, M., Beyene, J., Victor, J. C., Schmock, S. et al. (2012). Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category, Lymph Node Metastases, and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg Oncol*.
- Alberda, W. J., Dassen, H. P., Dwarkasing, R. S., Willemsen, F. E., van der Pool, A. E., de Wilt, J. H. et al. (2013). Prediction of tumor stage and lymph node involvement with dynamic contrast-enhanced MRI after chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Int J Colorectal Dis*, 28(4), 573-580.
- Aoyagi, T., Shuto, K., Okazumi, S., Hayano, K., Satoh, A., Saitoh, H. et al. (2012). Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. *Eur Radiol*, 22(6), 1172-1177.
- Ayuso Colella, J. R., Pagés Llinás, M. & Ayuso Colella, C. (2010). [Staging rectal cancer]. *Radiologia*, 52(1), 18-29.
- Bach, S. P., Hill, J., Monson, J. R., Simson, J. N., Lane, L., Merrie, A. et al. (2009). A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg*, 96(3), 280-290.
- Bakan, A. A., Inci, E., Bakan, S., Gokturk, S. & Cimilli, T. (2012). Utility of diffusion-weighted imaging in the evaluation of liver fibrosis. *Eur Radiol*, 22(3), 682-687.
- Bammer, R. (2003). Basic principles of diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*, 45(3), 169-184.

- Bammer, R., Holdsworth, S. J., Veldhuis, W. B. & Skare, S. T. (2009). New methods in diffusion-weighted and diffusion tensor imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am*, 17(2), 175-204.
- Barbaro, B., Vitale, R., Valentini, V., Illuminati, S., Vecchio, F. M., Rizzo, G. et al. (2012). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in monitoring rectal cancer response to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 83(2), 594-599.
- Beets-Tan, R. G. (2013). Pretreatment MRI of lymph nodes in rectal cancer: an opinion-based review. *Colorectal Dis*, 15(7), 781-784.
- Beets-Tan, R. G. & Beets, G. L. (2011). Local staging of rectal cancer: a review of imaging. *J Magn Reson Imaging*, 33(5), 1012-1019.
- Beets-Tan, R. G., Beets, G. L., Vliegen, R. F., Kessels, A. G., Van Boven, H., De Bruine, A. et al. (2001). Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumour-free resection margin in rectal cancer surgery. *Lancet*, 357(9255), 497-504.
- Beets-Tan, R. G., Lettinga, T. & Beets, G. L. (2005). Pre-operative imaging of rectal cancer and its impact on surgical performance and treatment outcome. *Eur J Surg Oncol*, 31(6), 681-688.
- Bipat, S., Glas, A. S., Slors, F. J., Zwinderman, A. H., Bossuyt, P. M. & Stoker, J. (2004). Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta-analysis. *Radiology*, 232(3), 773-783.
- Bipat, S., Niekel, M. C., Comans, E. F., Nio, C. Y., Bemelman, W. A., Verhoef, C. et al. (2012). Imaging modalities for the staging of patients with colorectal cancer. *Neth J Med*, 70(1), 26-34.
- Bissett, I. P., Fernando, C. C., Hough, D. M., Cowan, B. R., Chau, K. Y., Young, A. A. et al. (2001). Identification of the fascia propria by magnetic resonance imaging and its relevance to preoperative assessment of rectal cancer. *Dis Colon Rectum*, 44(2), 259-265.
- Blackledge, M. D., Leach, M. O., Collins, D. J. & Koh, D. M. (2011). Computed diffusion-weighted MR imaging may improve tumor detection. *Radiology*, 261(2), 573-581.
- Blomqvist, L., Machado, M., Rubio, C., Gabrielsson, N., Granqvist, S., Goldman, S. et al. (2000). Rectal tumour staging: MR imaging using pelvic phased-array and endorectal coils vs endoscopic ultrasonography. *Eur Radiol*, 10(4), 653-660.
- Boone, D., Taylor, S. A. & Halligan, S. (2013). Diffusion weighted MRI: overview and implications for rectal cancer management. *Colorectal Dis*, 15(6), 655-661.

- Brenner, H., Kloor, M. & Pox, C. P. (2014). Colorectal cancer. *Lancet*, 383 (9927), 1490-1502.
- Brown, C. J., Fenech, D. S. & McLeod, R. S. (2008). Reconstructive techniques after rectal resection for rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD006040.
- Brown, G., Richards, C. J., Bourne, M. W., Newcombe, R. G., Radcliffe, A. G., Dallimore, N. S. et al. (2003). Morphologic predictors of lymph node status in rectal cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology*, 227(2), 371-377.
- Brown, G., Richards, C. J., Newcombe, R. G., Dallimore, N. S., Radcliffe, A. G., Carey, D. P. et al. (1999). Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology*, 211(1), 215-222.
- Brush, J., Boyd, K., Chappell, F., Crawford, F., Dozier, M., Fenwick, E. et al. (2011). The value of FDG positron emission tomography/computerised tomography (PET/CT) in pre-operative staging of colorectal cancer: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*, 15(35), 1-192, iii-iv.
- Burton, S., Brown, G., Daniels, I. R., Norman, A. R., Mason, B., Cunningham, D. et al. (2006). MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*, 94(3), 351-357.
- Cai, G., Xu, Y., Zhu, J., Gu, W. L., Zhang, S., Ma, X. J. et al. (2013). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for predicting the response of rectal cancer to neoadjuvant concurrent chemoradiation. *World J Gastroenterol*, 19(33), 5520-5527.
- Center, M. M., Jemal, A., Smith, R. A. & Ward, E. (2009). Worldwide variations in colorectal cancer. *CA Cancer J Clin*, 59(6), 366-378.
- Center, M. M., Jemal, A. & Ward, E. (2009). International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(6), 1688-1694.
- Chang, H. C., Huang, S. C., Chen, J. S., Tang, R., Changchien, C. R., Chiang, J. M. et al. (2012). Risk Factors for Lymph Node Metastasis in pT1 and pT2 Rectal Cancer: A Single-Institute Experience in 943 Patients and Literature Review. *Ann Surg Oncol*.
- Chen, J., Sheng, J., Xing, W., Aoun, H., Chen, M., Bi, H. L. et al. (2011). Monitoring early response of lymph node metastases to radiotherapy in animal models: diffusion-weighted imaging vs. morphological MR imaging. *Acta Radiol*, 52(9), 989-994.

- Chiaradia, M., Baranes, L., Pigneur, F., Djabbari, M., Zegai, B., Brugières, P. et al. (2011). Liver magnetic resonance diffusion weighted imaging: 2011 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 35(8-9), 539-548.
- Chiaradia, M., Baranes, L., Van Nhieu, J. T., Vignaud, A., Laurent, A., Decaens, T. et al. (2014). Intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging of colorectal liver metastases: Are we only looking at tumor necrosis? *J Magn Reson Imaging*, 39(2), 317-325.
- Cho, E. Y., Kim, S. H., Yoon, J. H., Lee, Y., Lim, Y. J., Kim, S. J. et al. (2013). Apparent diffusion coefficient for discriminating metastatic from non-metastatic lymph nodes in primary rectal cancer. *Eur J Radiol*, 82(11), e662-668.
- Chung, J., Youk, J. H., Kim, J. A., Gweon, H. M., Kim, E. K., Ryu, Y. H. et al. (2013). Role of diffusion-weighted MRI: predicting axillary lymph node metastases in breast cancer. *Acta Radiol*.
- Colagrande, S., Carbone, S. F., Carusi, L. M., Cova, M. & Villari, N. (2006). Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: extraneurological applications. *Radiol Med*, 111(3), 392-419.
- Cunningham, D., Atkin, W., Lenz, H. J., Lynch, H. T., Minsky, B., Nordlinger, B. et al. (2010). Colorectal cancer. *Lancet*, 375(9719), 1030-1047.
- Curvo-Semedo, L., Lambregts, D. M., Maas, M., Beets, G. L., Caseiro-Alves, F., & Beets-Tan R. G. (2012). Diffusion-weighted MRI in rectal cancer: apparent diffusion coefficient as a potential noninvasive marker of tumor aggressiveness. *J Magn Reson Imaging*, 35(6), 1365-1371.
- Curvo-Semedo, L., Lambregts, D. M., Maas, M., Thywissen, T., Mehsen, R. T., Lammering, G. et al. (2011). Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy-conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*, 260(3), 734-743.
- de Bondt, R. B., Hoeberigs, M. C., Nelemans, P. J., Deserno, W. M., Peutz-Kootstra, C., Kremer, B. et al. (2009). Diagnostic accuracy and additional value of diffusion-weighted imaging for discrimination of malignant cervical lymph nodes in head and neck squamous cell carcinoma. *Neuroradiology*, 51(3), 183-192.
- Denoix, P. F. (1944:69-73; 1945:82-84; 1950:81-84; 1952:743-748). Nomenclature des cancer. *Bull Inst Nat Hyg (Paris)*.
- Dietrich, O., Biffar, A., Baur-Melnyk, A. & Reiser, M. F. (2010). Technical aspects of MR diffusion imaging of the body. *Eur J Radiol*, 76(3), 314-322.

- Dixon, L. B., Balder, H. F., Virtanen, M. J., Rashidkhani, B., Männistö, S., Krogh, V. et al. (2004). Dietary patterns associated with colon and rectal cancer: results from the Dietary Patterns and Cancer (DIETSCAN) Project. *Am J Clin Nutr*, 80(4), 1003-1011.
- Duffy, M. J. (2001). Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem*, 47(4), 624-630.
- Dworak, O. (1991). Morphology of lymph nodes in the resected rectum of patients with rectal carcinoma. *Pathol Res Pract*, 187(8), 1020-1024.
- Dzik-Jurasz, A., Domenig, C., George, M., Wolber, J., Padhani, A., Brown, G. et al. (2002). Diffusion MRI for prediction of response of rectal cancer to chemoradiation. *Lancet*, 360(9329), 307-308.
- Dörfer, J., Hohenberger, W., Schmiegel, W., Schulmann, W. & Andre, N. (2008). Kolorektales Karzinom. In J. F. Riemann, W. Fischbach, P. R. Galle & J. Mössner (Eds.), *Gastroenterologie: Das Referenzwerk für Klinik und Praxis, Band 1: Intestinum*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Eiber, M., Fingerle, A. A., Brügel, M., Gaa, J., Rummeny, E. J. & Holzapfel, K. (2012). Detection and classification of focal liver lesions in patients with colorectal cancer: retrospective comparison of diffusion-weighted MR imaging and multi-slice CT. *Eur J Radiol*, 81(4), 683-691.
- Einstein, A. (1905). Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen. *Annalen der Physik*, 322: 8, 549-560.
- Elmi, A., Hedgire, S. S., Covarrubias, D., Abtahi, S. M., Hahn, P. F. & Harisinghani, M. (2013). Apparent diffusion coefficient as a non-invasive predictor of treatment response and recurrence in locally advanced rectal cancer. *Clin Radiol*, 68(10), e524-531.
- Engin, G., Sharifov, R., Güral, Z., Sağam, E. K., Sağlam, S., Balik, E. et al. (2012). Can diffusion-weighted MRI determine complete responders after neoadjuvant chemoradiation for locally advanced rectal cancer? *Diagn Interv Radiol*, 18(6), 574-581.
- Fazio, V. W., Zutshi, M., Remzi, F. H., Parc, Y., Ruppert, R., Fürst, A. et al. (2007). A randomized multicenter trial to compare long-term functional outcome, quality of life, and complications of surgical procedures for low rectal cancers. *Ann Surg*, 246(3), 481-488; discussion 488-490.
- Fearon, E. R. & Vogelstein, B. (1990). A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61(5), 759-767.
- Feng, Q., Yan, Y. Q., Zhu, J. & Xu, J. R. (2013). T-staging of rectal cancer: accuracy of diffusion-weighted imaging compared with T2-weighted imaging on 3.0 tesla MR. *J Dig Dis*.

- Fernández-Esparrach, G., Ayuso-Colella, J. R., Sendino, O., Pagés, M., Cuatrecasas, M., Pellisé, M. et al. (2011). EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc*, 74(2), 347-354.
- Fielding, L. P., Arsenault, P. A., Chapuis, P. H., Dent, O., Gathright, B., Hardcastle, J. D. et al. (1991). Clinicopathological staging for colorectal cancer: an International Documentation System (IDS) and an International Comprehensive Anatomical Terminology (ICAT). *J Gastroenterol Hepatol*, 6(4), 325-344.
- Fornasa, F., Nesoti, M. V., Bovo, C. & Bonavina, M. G. (2012). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the characterization of axillary lymph nodes in patients with breast cancer. *J Magn Reson Imaging*, 36(4), 858-864.
- Fortuin, A., Rooij, M., Zamecnik, P., Haberkorn, U. & Barentsz, J. (2013). Molecular and functional imaging for detection of lymph node metastases in prostate cancer. *Int J Mol Sci*, 14(7), 13842-13875.
- Gara, S., Meziou, S., Mtar, A., Ghanem, A., Harzallah, L., Rahal, K. et al. (2012). Prognostic value of preoperative carcinoembryonic antigen level in colorectal cancer in Tunisia. *Tunis Med*, 90(1), 41-44.
- Gearhart, S. L., Frassica, D., Rosen, R., Choti, M., Schulick, R. & Wahl, R. (2006). Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer. *Ann Surg Oncol*, 13(3), 397-404.
- Genovesi, D., Filippone, A., Ausili Céfaro, G., Trignani, M., Vinciguerra, A., Augurio, A. et al. (2013). Diffusion-weighted magnetic resonance for prediction of response after neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer: preliminary results of a monoinstitutional prospective study. *Eur J Surg Oncol*, 39(10), 1071-1078.
- Georgakopoulos, A., Pianou, N., Kelekis, N. & Chatziioannou, S. (2013). Impact of 18F-FDG PET/CT on therapeutic decisions in patients with colorectal cancer and liver metastases. *Clin Imaging*, 37(3), 536-541.
- Glimelius, B., Pahlman, L., Cervantes, A. & Group, E. G. W. (2010). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 21 Suppl 5, v82-86.
- Guillem, J. G., Díaz-González, J. A., Minsky, B. D., Valentini, V., Jeong, S. Y., Rodriguez-Bigas, M. A. et al. (2008). cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol*, 26(3), 368-373.

- Ha, H. I., Kim, A. Y., Yu, C. S., Park, S. H. & Ha, H. K. (2013). Locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted MR tumour volumetry and the apparent diffusion coefficient for evaluating complete remission after preoperative chemoradiation therapy. *Eur Radiol*, 23(12), 3345-3353.
- Hahn, J. M. (2010). *Checkliste Innere Medizin* (Vol. 6., vollständig überarbeitete Auflage). Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Hahnloser, D., Wolff, B. G., Larson, D. W., Ping, J. & Nivatvongs, S. (2005). Immediate radical resection after local excision of rectal cancer: an oncologic compromise? *Dis Colon Rectum*, 48(3), 429-437.
- Halefoglu, A. M., Atasoy, S. T., Sakiz, D. & Baykan, A. (2013). Accuracy of thin-section magnetic resonance imaging with a pelvic phased-array coil in the local staging of rectal cancer. *J Comput Assist Tomogr*, 37(1), 58-64.
- Halefoglu, A. M., Yildirim, S., Avlanmis, O., Sakiz, D. & Baykan, A. (2008). Endorectal ultrasonography versus phased-array magnetic resonance imaging for preoperative staging of rectal cancer. *World J Gastroenterol*, 14(22), 3504-3510.
- Heijmen, L., Ter Voert, E. E., Nagtegaal, I. D., Span, P., Bussink, J., Punt, C. J. et al. (2013). Diffusion-weighted MR imaging in liver metastases of colorectal cancer: reproducibility and biological validation. *Eur Radiol*, 23(3), 748-756.
- Heijnen, L. A., Lambregts, D. M., Mondal, D., Martens, M. H., Riedl, R. G., Beets, G. L. et al. (2013). Diffusion-weighted MR imaging in primary rectal cancer staging demonstrates but does not characterise lymph nodes. *Eur Radiol*, 23(12), 3354-3360.
- Heiland, S. & Sartor, K. (1999). [Magnetic resonance tomography in stroke--its methodological bases and clinical use]. *Rofo*, 171(1), 3-14.
- Hein, P. A., Kremser, C., Judmaier, W., Griebel, J., Pfeiffer, K. P., Kreczy, A. et al. (2003). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for monitoring diffusion changes in rectal carcinoma during combined, preoperative chemoradiation: preliminary results of a prospective study. *Eur J Radiol*, 45(3), 214-222.
- Hein, P. A., Kremser, C., Judmaier, W., Griebel, J., Rudisch, A., Pfeiffer, K. P. et al. (2003). [Diffusion-weighted MRI--a new parameter for advanced rectal carcinoma?]. *Rofo*, 175(3), 381-386.
- Heriot, A. G., Hicks, R. J., Drummond, E. G., Keck, J., Mackay, J., Chen, F. et al. (2004). Does positron emission tomography change management in primary rectal cancer? A prospective assessment. *Dis Colon Rectum*, 47(4), 451-458.
- Hermans, R. & Vandecaveye, V. (2007). Diffusion-weighted MRI in head and neck cancer. *JBR-BTR*, 90(4), 264-267.

- Herneth, A. M., Guccione, S. & Bednarski, M. (2003). Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for in vivo tumor characterization. *Eur J Radiol*, 45(3), 208-213.
- Herneth, A. M., Mayerhoefer, M., Schernthaner, R., Ba-Ssalamah, A., Czerny, C. & Fruehwald-Pallamar, J. (2010). Diffusion weighted imaging: lymph nodes. *Eur J Radiol*, 76(3), 398-406.
- Herold, G. (2010). *Innere Medizin*. Köln.
- Hojo, K., Koyama, Y. & Moriya, Y. (1982). Lymphatic spread and its prognostic value in patients with rectal cancer. *Am J Surg*, 144(3), 350-354.
- Holdsworth, S. J. & Bammer, R. (2008). Magnetic resonance imaging techniques: fMRI, DWI, and PWI. *Semin Neurol*, 28(4), 395-406.
- Holzapfel, K., Duetsch, S., Fauser, C., Eiber, M., Rummeny, E. J. & Gaa, J. (2009). Value of diffusion-weighted MR imaging in the differentiation between benign and malignant cervical lymph nodes. *Eur J Radiol*, 72(3), 381-387.
- Hortelano, S., García-Martín, M. L., Cerdán, S., Castrillo, A., Alvarez, A. M. & Boscá, L. (2001). Intracellular water motion decreases in apoptotic macrophages after caspase activation. *Cell Death Differ*, 8(10), 1022-1028.
- Hosonuma, T., Tozaki, M., Ichiba, N., Sakuma, T., Hayashi, D., Yanaga, K. et al. (2006). Clinical usefulness of diffusion-weighted imaging using low and high b-values to detect rectal cancer. *Magn Reson Med Sci*, 5(4), 173-177.
- Huh, J. W., Kim, Y. J. & Kim, H. R. (2012). Distribution of lymph node metastases is an independent predictor of survival for sigmoid colon and rectal cancer. *Ann Surg*, 255(1), 70-78.
- Huxley, R. R., Ansary-Moghaddam, A., Clifton, P., Czernichow, S., Parr, C. L. & Woodward, M. (2009). The impact of dietary and lifestyle risk factors on risk of colorectal cancer: a quantitative overview of the epidemiological evidence. *Int J Cancer*, 125(1), 171-180.
- Ibrahiem, E. I., Mohsen, T., Nabeeh, A. M., Osman, Y., Hekal, I. A. & Abou El-Ghar, M. (2012). DWI-MRI: single, informative, and noninvasive technique for prostate cancer diagnosis. *ScientificWorldJournal*, 2012, 973450.
- Ichikawa, T., Erturk, S. M., Motosugi, U., Sou, H., Iino, H., Araki, T. et al. (2006). High-B-value diffusion-weighted MRI in colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol*, 187(1), 181-184.

- Intven, M., Reerink, O. & Philipppens, M. E. (2013). Diffusion-weighted MRI in locally advanced rectal cancer : Pathological response prediction after neo-adjuvant radiochemotherapy. *Strahlenther Onkol*, 189(2), 117-122.
- Ippolito, D., Monguzzi, L., Guerra, L., Deponti, E., Gardani, G., Messa, C. et al. (2012). Response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: assessment with diffusion-weighted MR imaging and 18FDG PET/CT. *Abdom Imaging*.
- Jao, S. Y., Yang, B. Y., Weng, H. H., Yeh, C. H. & Lee, L. W. (2010). Evaluation of gadolinium-enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging in the preoperative assessment of local staging in rectal cancer. *Colorectal Dis*, 12(11), 1139-1148.
- Jemal, A., Bray, F., Center, M. M., Ferlay, J., Ward, E. & Forman, D. (2011). Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin*, 61(2), 69-90.
- Jung, S. H., Heo, S. H., Kim, J. W., Jeong, Y. Y., Shin, S. S., Soung, M. G. et al. (2012). Predicting response to neoadjuvant chemoradiation therapy in locally advanced rectal cancer: diffusion-weighted 3 Tesla MR imaging. *J Magn Reson Imaging*, 35(1), 110-116.
- Junping, W., Tongguo, S., Yunting, Z., Chunshui, Y. & Renju, B. (2012). Discrimination of axillary metastatic from nonmetastatic lymph nodes with PROPELLER diffusion-weighted MR imaging in a metastatic breast cancer model and its correlation with cellularity. *J Magn Reson Imaging*, 36(3), 624-631.
- Jürgensen, C., Teubner, A., Habeck, J. O., Diener, F., Scherübl, H. & Stölzel, U. (2011). Staging of rectal cancer by EUS: depth of infiltration in T3 cancers is important. *Gastrointest Endosc*, 73(2), 325-328.
- Kam, M. H., Wong, D. C., Siu, S., Stevenson, A. R., Lai, J. & Phillips, G. E. (2010). Comparison of magnetic resonance imaging-fluorodeoxy-glucose positron emission tomography fusion with pathological staging in rectal cancer. *Br J Surg*, 97(2), 266-268.
- Kamitani, T., Hatakenaka, M., Yabuuchi, H., Matsuo, Y., Fujita, N., Jinnouchi, M. et al. (2013). Detection of axillary node metastasis using diffusion-weighted MRI in breast cancer. *Clin Imaging*, 37(1), 56-61.
- Kantorová, I., Lipská, L., Bělohávek, O., Visokai, V., Trubač, M. & Schneiderová, M. (2003). Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med*, 44(11), 1784-1788.
- Kilickesmez, O., Atilla, S., Soylu, A., Tasdelen, N., Bayramoglu, S., Cimilli, T. et al. (2009). Diffusion-weighted imaging of the rectosigmoid colon: preliminary findings. *J Comput Assist Tomogr*, 33(6), 863-866.

- Kim, C. K., Kim, S. H., Chun, H. K., Lee, W. Y., Yun, S. H., Song, S. Y. et al. (2006). Preoperative staging of rectal cancer: accuracy of 3-Tesla magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 16(5), 972-980.
- Kim, D. J., Kim, J. H., Ryu, Y. H., Jeon, T. J., Yu, J. S. & Chung, J. J. (2011). Nodal staging of rectal cancer: high-resolution pelvic MRI versus ^{18}F -FDGPET/CT. *J Comput Assist Tomogr*, 35(5), 531-534.
- Kim, J. H., Beets, G. L., Kim, M. J., Kessels, A. G. & Beets-Tan, R. G. (2004). High-resolution MR imaging for nodal staging in rectal cancer: are there any criteria in addition to the size? *Eur J Radiol*, 52(1), 78-83.
- Kim, J. K., Kim, K. A., Park, B. W., Kim, N. & Cho, K. S. (2008). Feasibility of diffusion-weighted imaging in the differentiation of metastatic from nonmetastatic lymph nodes: early experience. *J Magn Reson Imaging*, 28(3), 714-719.
- Kim, S. H., Lee, J. M., Hong, S. H., Kim, G. H., Lee, J. Y., Han, J. K. et al. (2009). Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging in the evaluation of tumor response to neoadjuvant chemo- and radiation therapy. *Radiology*, 253(1), 116-125.
- Kim, S. H., Lee, J. M., Moon, S. K., Chung, Y. E., Paik, J. H., Choi, S. H. et al. (2012). Evaluation of lymph node metastases: Comparison of gadofluorine M-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in a rabbit VX2 rectal cancer model. *J Magn Reson Imaging*.
- Kim, S. H., Lee, J. Y., Lee, J. M., Han, J. K. & Choi, B. I. (2011). Apparent diffusion coefficient for evaluating tumour response to neoadjuvant chemoradiation therapy for locally advanced rectal cancer. *Eur Radiol*, 21(5), 987-995.
- Kim, Y. C., Lim, J. S., Keum, K. C., Kim, K. A., Myoung, S., Shin, S. J. et al. (2011). Comparison of diffusion-weighted MRI and MR volumetry in the evaluation of early treatment outcomes after preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *J Magn Reson Imaging*, 34(3), 570-576.
- Kim, Y. W., Cha, S. W., Pyo, J., Kim, N. K., Min, B. S., Kim, M. J. et al. (2009). Factors related to preoperative assessment of the circumferential resection margin and the extent of mesorectal invasion by magnetic resonance imaging in rectal cancer: a prospective comparison study. *World J Surg*, 33(9), 1952-1960.
- Kirchgatterer, A., Hubner, D., Aschl, G., Hinterreiter, M., Stadler, B. & Knoflach, P. (2002). [Colonoscopy and sigmoidoscopy in patients aged eighty years or older]. *Z Gastroenterol*, 40(12), 951-956.

- Klink, C. D., Willis, S., Neumann, U. P. & Jansen, M. (2010). [Protective ileostoma versus protective transverse stoma. What evidence is available?]. *Chirurg*, 81(11), 974-977.
- Koh, D. M., Brown, G. & Husband, J. E. (2006). Nodal staging in rectal cancer. *Abdom Imaging*, 31(6), 652-659.
- Koh, D. M., Brown, G., Riddell, A. M., Scurr, E., Collins, D. J., Allen, S. D. et al. (2008). Detection of colorectal hepatic metastases using MnDPDP MR imaging and diffusion-weighted imaging (DWI) alone and in combination. *Eur Radiol*, 18(5), 903-910.
- Koh, D. M., Brown, G., Temple, L., Blake, H., Raja, A., Toomey, P. et al. (2005). Distribution of mesorectal lymph nodes in rectal cancer: in vivo MR imaging compared with histopathological examination. Initial observations. *Eur Radiol*, 15(8), 1650-1657.
- Koh, D. M., Brown, G., Temple, L., Raja, A., Toomey, P., Bett, N. et al. (2004). Rectal cancer: mesorectal lymph nodes at MR imaging with USPIO versus histopathologic findings--initial observations. *Radiology*, 231(1), 91-99.
- Koh, D. M., Chau, I., Tait, D., Wotherspoon, A., Cunningham, D. & Brown, G. (2008). Evaluating mesorectal lymph nodes in rectal cancer before and after neoadjuvant chemoradiation using thin-section T2-weighted magnetic resonance imaging. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 71(2), 456-461.
- Koh, D. M. & Collins, D. J. (2007). Diffusion-weighted MRI in the body: applications and challenges in oncology. *AJR Am J Roentgenol*, 188(6), 1622-1635.
- Koh, D. M., George, C., Temple, L., Collins, D. J., Toomey, P., Raja, A. et al. (2010). Diagnostic accuracy of nodal enhancement pattern of rectal cancer at MRI enhanced with ultrasmall superparamagnetic iron oxide: findings in pathologically matched mesorectal lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol*, 194(6), W505-513.
- Koh, D. M., Scurr, E., Collins, D., Kanber, B., Norman, A., Leach, M. O. et al. (2007). Predicting response of colorectal hepatic metastasis: value of pretreatment apparent diffusion coefficients. *AJR Am J Roentgenol*, 188(4), 1001-1008.
- Koh, D. M., Scurr, E., Collins, D. J., Pirgon, A., Kanber, B., Karanjia, N. et al. (2006). Colorectal hepatic metastases: quantitative measurements using single-shot echo-planar diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*, 16(9), 1898-1905.

- Koh, D. M., Takahara, T., Imai, Y. & Collins, D. J. (2007). Practical aspects of assessing tumors using clinical diffusion-weighted imaging in the body. *Magn Reson Med Sci*, 6(4), 211-224.
- Krebs in Deutschland 2009/2010 (2013). (9. Auflage ed.) Robert Koch-Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V.
- Kuhnke, M., Langner, S., Khaw, A. V., Angermaier, A., Hosten, N. & Kirsch, M. (2012). [Diffusion-Weighted MRI - How Many B-Values Are Necessary?]. *Rofo*.
- Kwee, T. C., Takahara, T., Ochiai, R., Nievelstein, R. A. & Luijten, P. R. (2008). Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur Radiol*, 18(9), 1937-1952.
- Lahaye, M. J., Engelen, S. M., Nelemans, P. J., Beets, G. L., van de Velde, C. J., van Engelshoven, J. M. et al. (2005). Imaging for predicting the risk factors--the circumferential resection margin and nodal disease--of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR*, 26(4), 259-268.
- Lambrecht, M., Deroose, C., Roels, S., Vandecaveye, V., Penninckx, F., Sagaert, X. et al. (2010). The use of FDG-PET/CT and diffusion-weighted magnetic resonance imaging for response prediction before, during and after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *Acta Oncol*, 49(7), 956-963.
- Lambrecht, M., Vandecaveye, V., De Keyzer, F., Roels, S., Penninckx, F., Van Cutsem, E. et al. (2012). Value of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for prediction and early assessment of response to neoadjuvant radiochemotherapy in rectal cancer: preliminary results. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 82(2), 863-870.
- Lambregts, D. M., Beets, G. L., Maas, M., Curvo-Semedo, L., Kessels, A. G., Thywissen, T. et al. (2011). Tumour ADC measurements in rectal cancer: effect of ROI methods on ADC values and interobserver variability. *Eur Radiol*, 21(12), 2567-2574.
- Lambregts, D. M., Beets, G. L., Maas, M., Kessels, A. G., Bakers, F. C., Cappendijk, V. C. et al. (2011). Accuracy of gadofosveset-enhanced MRI for nodal staging and restaging in rectal cancer. *Ann Surg*, 253(3), 539-545.
- Lambregts, D. M., Cappendijk, V. C., Maas, M., Beets, G. L. & Beets-Tan, R. G. (2011). Value of MRI and diffusion-weighted MRI for the diagnosis of locally recurrent rectal cancer. *Eur Radiol*, 21(6), 1250-1258.

- Lambregts, D. M., Maas, M., Bakers, F. C., Cappendijk, V. C., Lammering, G., Beets, G. L. et al. (2011). Long-term follow-up features on rectal MRI during a wait-and-see approach after a clinical complete response in patients with rectal cancer treated with chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*, 54(12), 1521-1528.
- Lambregts, D. M., Maas, M., Riedl, R. G., Bakers, F. C., Verwoerd, J. L., Kessels, A. G. et al. (2011). Value of ADC measurements for nodal staging after chemoradiation in locally advanced rectal cancer-a per lesion validation study. *Eur Radiol*, 21(2), 265-273.
- Lambregts, D. M., Vandecaveye, V., Barbaro, B., Bakers, F. C., Lambrecht, M., Maas, M. et al. (2011). Diffusion-weighted MRI for selection of complete responders after chemoradiation for locally advanced rectal cancer: a multicenter study. *Ann Surg Oncol*, 18(8), 2224-2231.
- Laun, F. B., Fritzsche, K. H., Kuder, T. A. & Stieltjes, B. (2011). [Introduction to the basic principles and techniques of diffusion-weighted imaging]. *Radiologe*, 51(3), 170-179.
- Lauterbur, P. C. (1973). Image Formation by Induced Local Interactions: Examples Employing Nuclear Magnetic Resonance. *Nature*, 242(5394), 190-191.
- Lauterbur, P. C. (1982). NMR zeugmatographic imaging in medicine. *J Med Syst*, 6(6), 591-597.
- Le Bihan, D., Poupon, C., Amadon, A. & Lethimonnier, F. (2006). Artifacts and pitfalls in diffusion MRI. *J Magn Reson Imaging*, 24(3), 478-488.
- Le Bihan, D., Turner, R., Douek, P. & Patronas, N. (1992). Diffusion MR imaging: clinical applications. *AJR Am J Roentgenol*, 159(3), 591-599.
- Leite, J. S., Martins, S. C., Oliveira, J., Cunha, M. F. & Castro-Sousa, F. (2011). Clinical significance of macroscopic completeness of mesorectal resection in rectal cancer. *Colorectal Dis*, 13(4), 381-386.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, D. K., AWMF) (2013). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion. (AWMF Registrierungsnummer: 021-007OL). Retrieved from <http://leitlinienprogramm-onkologie.de/Leitlinien.7.0.html>
- Lichy, M. P., Aschoff, P., Plathow, C., Stemmer, A., Horger, W., Mueller-Horvat, C. et al. (2007). Tumor detection by diffusion-weighted MRI and ADC-mapping--initial clinical experiences in comparison to PET-CT. *Invest Radiol*, 42(9), 605-613.
- Lin, G., Ho, K. C., Wang, J. J., Ng, K. K., Wai, Y. Y., Chen, Y. T. et al. (2008). Detection of lymph node metastasis in cervical and uterine cancers by diffusion-weighted magnetic resonance imaging at 3T. *J Magn Reson Imaging*, 28(1), 128-135.

- Lin, P. C., Lin, J. K., Lin, C. C., Wang, H. S., Yang, S. H., Jiang, J. K. et al. (2012). Carbohydrate antigen 19-9 is a valuable prognostic factor in colorectal cancer patients with normal levels of carcinoembryonic antigen and may help predict lung metastasis. *Int J Colorectal Dis*, 27(10), 1333-1338.
- Lu, Y. Y., Chen, J. H., Ding, H. J., Chien, C. R., Lin, W. Y. & Kao, C. H. (2012). A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18F-FDG PET or PET/CT. *Nucl Med Commun*, 33(11), 1127-1133.
- Maas, M., Nelemans, P. J., Valentini, V., Das, P., Rödel, C., Kuo, L. J. et al. (2010). Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*, 11(9), 835-844.
- Macera, A., Lario, C., Petracchini, M., Gallo, T., Regge, D., Floriani, I. et al. (2013). Staging of colorectal liver metastases after preoperative chemotherapy. Diffusion-weighted imaging in combination with Gd-EOB-DTPA MRI sequences increases sensitivity and diagnostic accuracy. *Eur Radiol*, 23(3), 739-747.
- Malayeri, A. A., El Khouli, R. H., Zaheer, A., Jacobs, M. A., Corona-Villalobos, C. P., Kamel, I. R. et al. (2011). Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics*, 31(6), 1773-1791.
- Mansfield, P. (2004). Snapshot magnetic resonance imaging (Nobel lecture). *Angew Chem Int Ed Engl*, 43(41), 5456-5464.
- Mansfield, P. & Maudsley, A. A. (1977). Medical imaging by NMR. *Br J Radiol*, 50(591), 188-194.
- Marusch, F., Koch, A., Schmidt, U., Zippel, R., Kuhn, R., Wolff, S. et al. (2002). Routine use of transrectal ultrasound in rectal carcinoma: results of a prospective multicenter study. *Endoscopy*, 34(5), 385-390.
- McMahon, C. J. & Smith, M. P. (2008). Magnetic resonance imaging in locoregional staging of rectal adenocarcinoma. *Semin Ultrasound CT MR*, 29(6), 433-453.
- MERCURY Study Group (2006). Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*, 333(7572), 779.
- Merkel, S., Meyer, T., Göhl, J. & Hohenberger, W. (2002). Late locoregional recurrence in rectal carcinoma. *Eur J Surg Oncol*, 28(7), 716-722.

- Mitsuyama, Y., Shiba, H., Haruki, K., Fujiwara, Y., Furukawa, K., Iida, T. et al. (2012). Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 are prognostic predictors of colorectal cancer with unresectable liver metastasis. *Oncol Lett*, 3(4), 767-771.
- Mizukami, Y., Ueda, S., Mizumoto, A., Sasada, T., Okumura, R., Kohno, S. et al. (2011). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer. *World J Surg*, 35(4), 895-899.
- Montedori, A., Cirocchi, R., Farinella, E., Sciannone, F. & Abraha, I. (2010). Covering ileo- or colostomy in anterior resection for rectal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev*(5), CD006878.
- Mori, S. & Barker, P. B. (1999). Diffusion magnetic resonance imaging: its principle and applications. *Anat Rec*, 257(3), 102-109.
- Morikawa, E., Yasutomi, M., Shindou, K., Matsuda, T., Mori, N., Hida, J. et al. (1994). Distribution of metastatic lymph nodes in colorectal cancer by the modified clearing method. *Dis Colon Rectum*, 37(3), 219-223.
- Muhi, A., Ichikawa, T., Motosugi, U., Sou, H., Nakajima, H., Sano, K. et al. (2010). Diagnosis of colorectal hepatic metastases: Contrast-enhanced ultrasonography versus contrast-enhanced computed tomography versus superparamagnetic iron oxide-enhanced magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 32(5), 1132-1140.
- Musio, D., De Felice, F., Magnante, A. L., Ciolina, M., De Cecco, C. N., Rengo, M. et al. (2013). Diffusion-weighted magnetic resonance application in response prediction before, during, and after neoadjuvant radiochemotherapy in primary rectal cancer carcinoma. *Biomed Res Int*, 2013, 740195.
- Mönig, S. P., Baldus, S. E., Zirbes, T. K., Schröder, W., Lindemann, D. G., Dienes, H. P. et al. (1999). Lymph node size and metastatic infiltration in colon cancer. *Ann Surg Oncol*, 6(6), 579-581.
- Nagtegaal, I. D. & Quirke, P. (2008). What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol*, 26(2), 303-312.
- Nakajo, M., Kajiya, Y., Jinguji, M., Nishimata, N., Shimaoka, S., Nihara, T. et al. (2013). Diagnostic performance of ^{18}F -fluorothymidine PET/CT for primary colorectal cancer and its lymph node metastasis: comparison with ^{18}F -fluorodeoxyglucose PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 40(8), 1223-1232.
- Nascimbeni, R., Burgart, L. J., Nivatvongs, S. & Larson, D. R. (2002). Risk of lymph node metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*, 45(2), 200-206.

- Nasu, K., Kuroki, Y., Kuroki, S., Murakami, K., Nawano, S. & Moriyama, N. (2004). Diffusion-weighted single shot echo planar imaging of colorectal cancer using a sensitivity-encoding technique. *Jpn J Clin Oncol*, 34(10), 620-626.
- Nasu, K., Kuroki, Y. & Minami, M. (2012). Diffusion-weighted imaging findings of mucinous carcinoma arising in the ano-rectal region: comparison of apparent diffusion coefficient with that of tubular adenocarcinoma. *Jpn J Radiol*, 30(2), 120-127.
- Ono, K., Ochiai, R., Yoshida, T., Kitagawa, M., Omagari, J., Kobayashi, H. et al. (2009). Comparison of diffusion-weighted MRI and 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) for detecting primary colorectal cancer and regional lymph node metastases. *J Magn Reson Imaging*, 29(2), 336-340.
- Padhani, A. R., Liu, G., Koh, D. M., Chenevert, T. L., Thoeny, H. C., Takahara, T. et al. (2009). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*, 11(2), 102-125.
- Papalia, R., Simone, G., Grasso, R., Augelli, R., Faiella, E., Guaglianone, S. et al. (2012). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in patients selected for radical cystectomy: detection rate of pelvic lymph node metastases. *BJU Int*, 109(7), 1031-1036.
- Park, M. J., Kim, S. H., Lee, S. J., Jang, K. M. & Rhim, H. (2011). Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor clearance of the mesorectal fascia after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*, 260(3), 771-780.
- Parker, G. J. (2004). Analysis of MR diffusion weighted images. *Br J Radiol*, 77 Spec No 2, S176-185.
- Paskeviciute, B., Bölling, T., Brinkmann, M., Rudykina, G., Ernst, I., Stegger, L. et al. (2009). Impact of (18)F-FDG-PET/CT on staging and irradiation of patients with locally advanced rectal cancer. *Strahlenther Onkol*, 185(4), 260-265.
- Patterson, D. M., Padhani, A. R. & Collins, D. J. (2008). Technology insight: water diffusion MRI--a potential new biomarker of response to cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol*, 5(4), 220-233.
- Peschaud, F., Cuenod, C. A., Benoist, S., Julié, C., Beauchet, A., Siauue, N. et al. (2005). Accuracy of magnetic resonance imaging in rectal cancer depends on location of the tumor. *Dis Colon Rectum*, 48(8), 1603-1609.
- Pino, M. S. & Chung, D. C. (2010). The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*, 138(6), 2059-2072.

- Piper, W. (2013). *Innere Medizin* (2., überarbeitete Auflage ed.). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Pomerri, F., Maretto, I., Pucciarelli, S., Rugge, M., Burzi, S., Zandonà, M. et al. (2009). Prediction of rectal lymph node metastasis by pelvic computed tomography measurement. *Eur J Surg Oncol*, 35(2), 168-173.
- Pox, C. P., Altenhofen, L., Brenner, H., Theilmeier, A., Von Stillfried, D. & Schmiegel, W. (2012). Efficacy of a nationwide screening colonoscopy program for colorectal cancer. *Gastroenterology*, 142(7), 1460-1467.e1462.
- Prinz, C. (2012). *Basiswissen Innere Medizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Ptok, H., Marusch, F., Meyer, F., Wendling, P., Wenisch, H. J., Sendt, W. et al. (2006). Feasibility and accuracy of TRUS in the pre-treatment staging for rectal carcinoma in general practice. *Eur J Surg Oncol*, 32(4), 420-425.
- Puli, S. R., Bechtold, M. L., Reddy, J. B., Choudhary, A., Antillon, M. R. & Brugge, W. R. (2009). How good is endoscopic ultrasound in differentiating various T stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*, 16(2), 254-265.
- Punwani, S. (2011). Diffusion weighted imaging of female pelvic cancers: concepts and clinical applications. *Eur J Radiol*, 78(1), 21-29.
- Quirke, P., Steele, R., Monson, J., Grieve, R., Khanna, S., Couture, J. et al. (2009). Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet*, 373(9666), 821-828.
- Rao, S. X., Zeng, M. S., Chen, C. Z., Li, R. C., Zhang, S. J., Xu, J. M. et al. (2008). The value of diffusion-weighted imaging in combination with T2-weighted imaging for rectal cancer detection. *Eur J Radiol*, 65(2), 299-303.
- Rasool, S., Kadla, S. A., Rasool, V. & Ganai, B. A. (2013). A comparative overview of general risk factors associated with the incidence of colorectal cancer. *Tumour Biol*, 34(5), 2469-2476.
- Roberts, T. P. & Schwartz, E. S. (2007). Principles and implementation of diffusion-weighted and diffusion tensor imaging. *Pediatr Radiol*, 37(8), 739-748.
- Rondelli, F., Reboldi, P., Rulli, A., Barberini, F., Guerrisi, A., Izzo, L. et al. (2009). Loop ileostomy versus loop colostomy for fecal diversion after colorectal or coloanal anastomosis: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*, 24(5), 479-488.

- Rovera, F., Dionigi, G., Boni, L., Cutaia, S., Diurni, M. & Dionigi, R. (2007). The role of EUS and MRI in rectal cancer staging. *Surg Oncol*, 16 Suppl 1, S51-52.
- Rödel, C., Arnold, D. & Liersch, T. (2011). Rectal Cancer. In C. D. Blanke, C. Rödel & M. S. Talamonti (Eds.), *Gastrointestinal Oncology: A practical guide*. Berlin, Heidelberg: Springer Verlag.
- Sandler, R. S. (2010). Dietary and lifestyle measures to lower colorectal cancer risk. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 8(4), 329-332.
- Saokar, A., Islam, T., Jantsch, M., Saksena, M. A., Hahn, P. F. & Harisinghani, M. G. (2010). Detection of lymph nodes in pelvic malignancies with Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging. *Clin Imaging*, 34(5), 361-366.
- Sassen, S., de Booi, M., Sosef, M., Berendsen, R., Lammering, G., Clarijs, R. et al. (2013). Locally advanced rectal cancer: is diffusion weighted MRI helpful for the identification of complete responders (ypT0N0) after neoadjuvant chemoradiation therapy? *Eur Radiol*, 23(12), 3440-3449.
- Schmiegel, W. (2008). S3 Leitlinie "Kolorektales Karzinom". *Z Gastroenterol*, 46, 1-73.
- Schäfer, A. O., Baumann, T., Pache, G., Wiech, T. & Langer, M. (2007). [Preoperative staging of rectal cancer]. *Radiologe*, 47(7), 635-651; quiz 652.
- Scurr, E. D., Collins, D. J., Temple, L., Karanjia, N., Leach, M. O. & Koh, D. M. (2012). Appearances of colorectal hepatic metastases at diffusion-weighted MRI compared with histopathology: initial observations. *Br J Radiol*, 85(1011), 225-230.
- Shen, S. S., Haupt, B. X., Ro, J. Y., Zhu, J., Bailey, H. R. & Schwartz, M. R. (2009). Number of lymph nodes examined and associated clinicopathologic factors in colorectal carcinoma. *Arch Pathol Lab Med*, 133(5), 781-786.
- Shia, J., Wang, H., Nash, G. M. & Klimstra, D. S. (2012). Lymph node staging in colorectal cancer: revisiting the benchmark of at least 12 lymph nodes in R0 resection. *J Am Coll Surg*, 214(3), 348-355.
- Shinya, S., Sasaki, T., Nakagawa, Y., Guiking, Z., Yamamoto, F. & Yamashita, Y. (2009). The efficacy of diffusion-weighted imaging for the detection of colorectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 56(89), 128-132.
- Si, J., Huang, S., Shi, H., Liu, Z., Hu, Q., Wang, G. et al. (2014). Usefulness of 3.0Tesla diffusion-weighted MRI for discrimination of reactive and metastatic cervical lymph nodes in patients with oral squamous cell carcinoma: a pilot study. *Dentomaxillofac Radiol*.

- Siegel, R., Ma, J., Zou, Z. & Jemal, A. (2014). Cancer Statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*.
- Siegel, R., Naishadham, D. & Jemal, A. (2013). Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*, 63(1), 11-30.
- Siegel, R. L., Ward, E. M. & Jemal, A. (2012). Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States by Tumor Location and Stage, 1992-2008. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*.
- Slattery, M. L., Boucher, K. M., Caan, B. J., Potter, J. D. & Ma, K. N. (1998). Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol*, 148(1), 4-16.
- Smoluchowski, M. (1906). Zur kinetischen Theorie der brownischen Molekularbewegung und der Suspensionen. *Annalen der Physik*, 326, 14, 756-780.
- Song, I., Kim, S. H., Lee, S. J., Choi, J. Y., Kim, M. J. & Rhim, H. (2012). Value of diffusion-weighted imaging in the detection of viable tumour after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal cancer: comparison with T2 weighted and PET/CT imaging. *Br J Radiol*, 85(1013), 577-586.
- Stejskal, E. & Tanner, J. (1965). Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*, 42, 288-292.
- Steup, W. H., Moriya, Y. & van de Velde, C. J. (2002). Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer*, 38(7), 911-918.
- Stevens, T. & Burke, C. A. (2003). Colonoscopy screening in the elderly: when to stop? *Am J Gastroenterol*, 98(8), 1881-1885.
- Sumi, M., Sakihama, N., Sumi, T., Morikawa, M., Uetani, M., Kabasawa, H. et al. (2003). Discrimination of metastatic cervical lymph nodes with diffusion-weighted MR imaging in patients with head and neck cancer. *AJNR Am J Neuroradiol*, 24(8), 1627-1634.
- Sumi, M., Van Cauteren, M. & Nakamura, T. (2006). MR microimaging of benign and malignant nodes in the neck. *AJR Am J Roentgenol*, 186(3), 749-757.
- Sun, Y. S., Zhang, X. P., Tang, L., Ji, J. F., Gu, J., Cai, Y., et al. (2010). Locally advanced rectal carcinoma treated with preoperative chemotherapy and radiation therapy: preliminary analysis of diffusion-weighted MR imaging for early detection of tumor histopathologic downstaging. *Radiology*, 254(1), 170-178.

- Tan, S. L., Rahmat, K., Rozalli, F. I., Mohd-Shah, M. N., Aziz, Y. F., Yip, C. H. et al. (2014). Differentiation between benign and malignant breast lesions using quantitative diffusion-weighted sequence on 3 T MRI. *Clin Radiol*, 69(1), 63-71.
- Thoeny, H. C. & De Keyzer, F. (2007). Extracranial applications of diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur Radiol*, 17(6), 1385-1393.
- Thosani, N., Guha, S. & Singh, H. (2013). Colonoscopy and colorectal cancer incidence and mortality. *Gastroenterol Clin North Am*, 42(3), 619-637.
- Torricelli, P. (2007). Rectal cancer staging. *Surg Oncol*, 16 Suppl 1, S49-50.
- Türkbey, B., Aras, Ö., Karabulut, N., Turgut, A. T., Akpinar, E., Alibek, S. et al. (2012). Diffusion-weighted MRI for detecting and monitoring cancer: a review of current applications in body imaging. *Diagn Interv Radiol*, 18(1), 46-59.
- UICC (2010). *TNM Klassifikation maligner Tumoren* (7. Auflage ed.). Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & Co KGaA.
- van der Paardt, M. P., Zagers, M. B., Beets-Tan, R. G., Stoker, J. & Bipat, S. (2013). Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*, 269(1), 101-112.
- van Meer, S., Leufkens, A. M., Bueno-de-Mesquita, H. B., van Duijnhoven, F. J., van Oijen, M. G. & Siersema, P. D. (2013). Role of dietary factors in survival and mortality in colorectal cancer: a systematic review. *Nutr Rev*, 71(9), 631-641.
- Vandecaveye, V., De Keyzer, F., Vander Poorten, V., Dirix, P., Verbeken, E., Nuyts, S., et al. (2009). Head and neck squamous cell carcinoma: value of diffusion-weighted MR imaging for nodal staging. *Radiology*, 251(1), 134-146.
- Verberne, C. J., Wiggers, T., Vermeulen, K. M. & de Jong, K. P. (2012). Detection of Recurrences During Follow-up After Liver Surgery for Colorectal Metastases: Both Carcinoembryonic Antigen (CEA) and Imaging are Important. *Ann Surg Oncol*.
- Vilanova, J. C. & Barceló, J. (2008). Diffusion-weighted whole-body MR screening. *Eur J Radiol*, 67(3), 440-447.
- Wang, C., Zhou, Z., Wang, Z., Zheng, Y., Zhao, G., Yu, Y. et al. (2005). Patterns of neoplastic foci and lymph node micrometastasis within the mesorectum. *Langenbecks Arch Surg*, 390(4), 312-318.

- Weishaupt, D., Köchli, V. D. & Marincek, B. (2009). *Wie funktioniert MRI? Eine Einführung in die Physik und Funktionsweise der Magnetresonanzbildgebung* (6.Auflage ed.). Heidelberg,: Springer Medizin Verlag.
- Will, O., Purkayastha, S., Chan, C., Athanasiou, T., Darzi, A. W., Gedroyc, W. et al. (2006). Diagnostic precision of nanoparticle-enhanced MRI for lymph-node metastases: a meta-analysis. *Lancet Oncol*, 7(1), 52-60.
- Williams, C. D., Satia, J. A., Adair, L. S., Stevens, J., Galanko, J., Keku, T. O. et al. (2009). Dietary patterns, food groups, and rectal cancer risk in Whites and African-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(5), 1552-1561.
- Wolberink, S. V., Beets-Tan, R. G., de Haas-Kock, D. F., van de Jagt, E. J., Span, M. M. & Wiggers, T. (2009). Multislice CT as a primary screening tool for the prediction of an involved mesorectal fascia and distant metastases in primary rectal cancer: a multicenter study. *Dis Colon Rectum*, 52(5), 928-934.
- Wong, J. J., Hawkins, N. J. & Ward, R. L. (2007). Colorectal cancer: a model for epigenetic tumorigenesis. *Gut*, 56(1), 140-148.
- Wu, L. M., Zhu, J., Hu, J., Yin, Y., Gu, H. Y., Hua, J. et al. (2013). Is there a benefit in using magnetic resonance imaging in the prediction of preoperative neoadjuvant therapy response in locally advanced rectal cancer? *Int J Colorectal Dis*, 28(9), 1225-1238.
- Xue, H. D., Li, S., Sun, F., Sun, H. Y., Jin, Z. Y., Yang, J. X. et al. (2008). Clinical application of body diffusion weighted MR imaging in the diagnosis and preoperative N staging of cervical cancer. *Chin Med Sci J*, 23(3), 133-137.
- Yasui, O., Sato, M. & Kamada, A. (2009). Diffusion-weighted imaging in the detection of lymph node metastasis in colorectal cancer. *Tohoku J Exp Med*, 218(3), 177-183.
- Zhang, B., Fattah, A. & Nakama, H. (2000). Characteristics and survival rate of elderly patients with colorectal cancer detected by immunochemical occult blood screening. *Hepatogastroenterology*, 47(32), 414-418.
- Zhang, F., Zhu, L., Huang, X., Niu, G. & Chen, X. (2013). Differentiation of reactive and tumor metastatic lymph nodes with diffusion-weighted and SPIO-enhanced MRI. *Mol Imaging Biol*, 15(1), 40-47.
- Zhuang, X. Z., Yu, S. P., Cui, J., Chen, C. Q., Zhao, X. J., Pan, B. T. et al. (2011). [Diagnosis value of 3.0 T diffusion-weighted imaging with background suppression magnetic resonance for metastatic lymph nodes in rectal cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*, 14(11), 842-845.

Anhang

A: MERCURY-Protokoll

B: Erfassungsbogen Histologie

A: MERCURY-Protokoll⁶

The protocol employed a thin 3mm section turbo spin-echo T2-weighted technique using a surface pelvic phased array coil. For all tumours, scans were performed perpendicular to the long axis of the tumour. Coronal imaging was performed for all tumours arising at, or below, the levator muscle origins. Images were stored in DICOM format on CD. Extramural depth of tumour invasion was measured, for each patient, as the maximum depth of penetration beyond the outer edge of the longitudinal muscle layer, measured using the workstation electronic callipers. The closest distance of tumour to the mesorectal fascia was recorded. Potential circumferential resection margin involvement by tumour was defined as tumour, tumour deposit or, involved lymph node abutting or extending through the mesorectal fascia or, extending <1mm to the mesorectal fascia. No bowel preparation, air insufflation or intravenous anti-spasmodic agents were used. For a 1.5T magnetic resonance imaging scanner, four sequences were used:

1. After a coronal localiser, sagittal scans were required from inner pelvic sidewall to sidewall using a 24cm field of view, 5mm contiguous/interleaved slices (no gap), TR>2500 and <5000, TR=85. These acquisitions were used to plan thin section oblique axial images.
2. Axial T2FSE acquisitions of the anatomic pelvis by using a 24cm field of view, a 5millimetre contiguous section thickness, 4000/85, 512 x 256 matrix, an echo train length of eight, no fat saturation, a 32kHz bandwidth, and two signals acquisitions (2NEX).
3. The sagittal T2 weighted images obtained were then used to plan T2-weighted thin-section axial images through the rectal cancer and adjacent perirectal tissues. These images were performed perpendicular to the long-axis of the rectum. These were obtained by using a 16cm field of view, a 3mm section thickness, no intersection gap, 4000/85, a 256 x 256 matrix, an echo train

⁶ Aus: MERCURY Study Group (2006). Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study. *BMJ*, 333(7572), 779.
<http://www.bmj.com/content/suppl/2006/09/19/bmj.38937.646400.55.DC1/brog395129.pdf>
(24.02.2014)

length of eight, no fat saturation, a 32kHz bandwidth and four acquisitions (4 NEX).

4. For low tumours these sequences were repeated with imaging in the coronal plane.

B: Erfassungsbogen Histologie

Patientennummer:

Geburtsmonat/ -jahr:

Eingangsnummer lokale Pathologie:

pTNM-Stadium des Rektumtumors:

Abstände signifikanter Punkte zur aboralen Präparateresektionskante (in cm):

Abstand in Bezug auf	aborale Resektionskante (in cm)
Bifurkation A. rectalis sup.	
Trennlinie horizontal auf halber Distanz	
Markierung rektosigmoidaler Übergang	

Anzahl der Lymphknotenmetastasen bzw. der Lymphknoten insgesamt, Besonderheiten der Lymphknotenmorphologie:

Lokalisation	Lymphknotenmetastasen/ Lymphknotenzahl	Auffällige Morphologie der Lymphknoten
unteres rechtes Kompartiment		
unteres linkes Kompartiment		
oberes rechtes Kompartiment		
oberes linkes Kompartiment		
Fettgewebe Stamm A. rectalis superior & mesenterica inferior		
Gesamt (mesorektal)	(Summe)	
übrige Lymphknoten (mesenteriales Fettgewebe des Kolon)		

Datum

Unterschrift

Verzeichnis der akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren Damen und Herren

in Frankenberg: Cassebaum, Wagner

in Marburg: Adamkiewicz, Alter, Aumüller, Barth, Bartsch, Basler, Baum, Baumann, Becker, Berger, Bien, Bohlander, Cetin, Czubayko, Daut, del Rey, Dinges, Dodel, Efe, Eikmann, El-Zayat, Engenhardt-Cabillic, Fendrich, Feuser, Fölsch, Fuchs-Winkelmann, Glatz, Görg, Görg, Goeze, Gress, Grundmann, Hegele, Hertl, Heverhagen, Hundt, Höffken, Hofmann, Hoyer, Jansen, Jerrentrup, Kann, Kanngießer, Kerwat, Kinscherf, Kill, Kircher, Klose, Knake, König, Koczulla, Koolman, Köhler, Kolb-Niemann, Konrad, Kühne, Kühnert, Kuhnt, Köhler, Leonhardt, Lill, Löffler, Lohoff, Lüers, Luster, Maisch, Maier, Mandrek, Meyer, Moll, Moosdorf, Neubauer, Neumüller, Nimsky, Mutters, Mueller, Oertel, Olbert, Oliver, Pagenstecher, Plant, Preisig-Müller, Nimphius, Ramaswamy, Renz, Richter, Riera-Knorrenschild, Riße, Röhm, Roelcke, Rosenow, Rothmund, Ruchholtz, Sahmland, Schäfer, Schäfer, Schmidt, Schneider, Schu, Seifart, Sesterhenn, Schulze, Schütz, Seitz, Sekundo, Sevinc, Sommer, Steinfeldt, Steiniger, Tackenberg, Teymoortash, Viorescu, Vogelmeier, Vogt, Wagner, Weihe, Werner, Wilhelm, Wulf, Zemlin, Zovko

in Melsungen: Claus

in München: Aichert, Bartolome, Baumgartner, Danek, Eicher, Grohnfeldt, Hoo-
le, Leiss, Lindner, Schönauer-Schneider, Suckfüll, Ziegler

in Sankt Gallen, Schweiz: Stöckli, Tasman

in Tulln, Österreich: Brainin, Nasel

in Wien, Österreich: Formanek, Ilias, Kramer

in Winnipeg, Kanada: Boyd, Harding, Koulack, Saadia

Danksagung

Zuerst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Heverhagen für die Überlassung des Themas, die Betreuung und die nette und stets verlässliche Zusammenarbeit im Rahmen dieser Doktorarbeit bedanken. Vielen Dank an Herrn Dr. Blazek für die Einarbeitung und Starthilfe. Frau Dr. Westhoff und Frau Pehl danke ich für die histologische Aufarbeitung der Studienpräparate und für die Beantwortung aller Fragen. Danke an Herrn Dr. Hoffmann für die Verwaltung und Akquirierung der Studienzentren und -patienten. Herrn Weller danke ich für die Geduld bei technischen Fragen zu Orbis und Impax und Frau Feyh für die Terminorganisation und für ein immer offenes Ohr. Danke auch an alle Mitarbeiter der radiologischen Klinik, die mir ihren Befundungsplatz zur Verfügung gestellt haben.

Vor allem danke ich meiner Familie, die mir immer meinen eigenen Weg ermöglicht hat und mich dabei bedingungslos unterstützte! Ein ganz besonderer Dank geht zudem an Markus Hauptmann, ohne dessen kluge, innovative und objektive Impulse diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Zu guter Letzt möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Fertigstellung dieser Arbeit unterstützt haben.